

Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia*

Dopplerfluxometry of ophthalmic arteries and assessment of endothelial function in early and late preeclampsia

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹, Alexandre Simão Barbosa², Ana Paula Brum Miranda Lopes², Henrique Vitor Leite³, Antônio Carlos Vieira Cabral⁴

Resumo **Objetivo:** Avaliar possíveis diferenças entre a disfunção endotelial, avaliada pela dilatação fluxo-mediada, e hiperperusão central, avaliada por dopplerfluxometria da artéria oftálmica, entre pacientes portadoras da forma precoce e tardia da pré-eclâmpsia. **Materiais e Métodos:** O teste de dilatação fluxo-mediada e a dopplerfluxometria da artéria oftálmica foram obtidos de 81 gestantes, sendo 56 portadoras de pré-eclâmpsia (26 na forma precoce e 30 na forma tardia) e 25 gestantes saudáveis (grupo controle). **Resultados:** Portadoras de pré-eclâmpsia apresentaram valores menores de dilatação fluxo-mediada quando comparadas ao grupo controle, tanto na forma precoce ($7,62 \pm 5,42\% \times 14,12 \pm 6,14\%$; $p = 0,02$) como na forma tardia ($5,83 \pm 4,12\% \times 14,12 \pm 6,14\%$; $p = 0,00$). Não houve diferença quando foram comparadas as duas formas ($7,62 \pm 5,42\% \times 5,83 \pm 4,12\%$; $p = 0,09$). A dopplerfluxometria da artéria oftálmica apresentou-se significativamente menor nas pacientes portadoras de pré-eclâmpsia quando comparadas ao grupo controle, tanto na forma precoce ($0,631 \pm 0,024 \times 0,737 \pm 0,032$; $p = 0,01$) como na forma tardia ($0,653 \pm 0,019 \times 0,737 \pm 0,032$; $p = 0,03$). Não houve diferença entre as duas formas de apresentação ($0,631 \pm 0,024 \times 0,653 \pm 0,019$; $p = 0,12$). Os resultados basicamente demonstram redução nos valores de dilatação fluxo-mediada e dopplerfluxometria da artéria oftálmica nas formas tardia e precoce da pré-eclâmpsia quando comparadas ao grupo controle, sem, contudo, diferenças significativas entre as duas formas de apresentação da doença. **Conclusão:** Os resultados indicam a presença de disfunção endotelial e hiperperusão central em gestantes com pré-eclâmpsia, tanto na forma precoce como na tardia.

Unitermos: Pré-eclâmpsia; Dilatação fluxo-mediada; Artérias oftálmicas.

Abstract **Objective:** To identify possible differences between endothelial dysfunction evaluated by brachial artery flow-mediated dilation and central hyperperfusion evaluated by dopplerfluxometry of ophthalmic artery in women with early- and late-onset preeclampsia. **Materials and Methods:** Flow-mediated dilation testing and dopplerfluxometry of ophthalmic artery were performed in 81 patients (26 with early preeclampsia, 30 with late preeclampsia, and 25 normotensive pregnant women – control group). **Results:** As compared with the control group, patients with preeclampsia presented lower values of flow-mediated dilation, both in cases of early preeclampsia ($7.62 \pm 5.42\% \times 14.12 \pm 6.14\%$; $p = 0.02$) and in cases of late preeclampsia ($5.83 \pm 4.12\% \times 14.12 \pm 6.14\%$; $p = 0.00$). No statistically significant difference was observed between early- and late-onset preeclampsia ($7.62 \pm 5.42\% \times 5.83 \pm 4.12\%$; $p = 0.09$). Values for dopplerfluxometry of ophthalmic artery were significant lower in patients with preeclampsia as compared with the control group, both in cases of early preeclampsia ($0.631 \pm 0.024 \times 0.737 \pm 0.032$; $p = 0.01$) and in cases of late preeclampsia ($0.653 \pm 0.019 \times 0.737 \pm 0.032$; $p = 0.03$). Again, no statistically significant difference was observed between early- and late-onset preeclampsia ($0.631 \pm 0.024 \times 0.653 \pm 0.019$; $p = 0.12$). Basically, the results demonstrate a decrease in values for dopplerfluxometry of ophthalmic artery in patients with early and late presentations of preeclampsia as compared with the control group, although with no statistically significant difference between the two presentations of the disease. **Conclusion:** The present results indicate the presence of endothelial dysfunction and central hyperperfusion in patients with early- and late-onset preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; Flow-mediated dilation; Ophthalmic arteries.

Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral ACV. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. Radiol Bras. 2012 Jan/Fev;45(1):20–23.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

1. Médico, Aluno de Doutorado, Bolsista pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Doutores, Médicos do Hospital das Clínicas da Universi-

dade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Doutor, Professor Associado da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

4. Doutor, Professor Titular da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão. Rua Costa Rica, 333, ap. 701, Sion. Belo Horizonte, MG, Brasil, 30320-030. E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com

Recebido para publicação em 1/1/2012. Aceito, após revisão, em 27/1/2012.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome de etiologia multifatorial, responsável pela maior parcela de mortalidade materna e fetal no mundo⁽¹⁾. A disfunção endotelial é apontada como o evento fisiopatológico que consegue explicar as manifestações clínicas e as complicações da síndrome, desde o aumento da pressão arterial até a hiperperusão do sistema nervoso central^(2,3).

O endotélio vascular é uma estrutura parácrina capaz de, entre várias funções, controlar o tônus arterial mediante a liberação de fatores vasoativos, particularmente o óxido nítrico, que age promovendo vasodilatação da túnica muscular⁽⁴⁾. Este mecanismo assume importância maior na gestação, uma vez que o potencial de dilatação arterial é essencial para acomodar o aumento da volemia materna e permitir a adequada perfusão placentária. A dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial é um teste ultrassonográfico que permite avaliar indiretamente a função endotelial. O exame baseia-se na capacidade de dilatação arterial em resposta a um estímulo hipoxêmico transitório induzido^(5,6).

A hiperperusão central é consequência da perda de capacidade de autorregulação de fluxo das artérias do sistema nervoso central. Têm como evolução o desenvolvimento de edema cerebral, causa direta das crises convulsivas tônico-clônicas que caracterizam a eclâmpsia⁽⁷⁾. A dopplerfluxometria das artérias oftálmicas, por meio da diminuição do índice de resistência da artéria oftálmica (IRAO), indica o acometimento das artérias centrais que culmina na hiperperusão⁽⁸⁾.

Uma classificação que divide a PE em relação ao período de aparecimento dos sintomas foi proposta, sendo definidas a forma precoce – com aparecimento antes de 34 semanas de gestação – e a forma tardia – com aparecimento depois de 34 semanas⁽⁹⁾. Esta classificação encontra substrato fisiopatológico quando se avaliam diferenças entre as formas quanto à placentação deficitária⁽¹⁰⁾ e o estado hemodinâmico materno⁽¹¹⁾.

O acometimento endotelial e a hiperperusão encefálica podem apresentar comportamentos distintos em relação às formas

precoce e tardia da PE. O objetivo do presente estudo foi, através do teste da DFM e da análise espectral do Doppler da artéria oftálmica, verificar o comportamento da função endotelial e do fluxo encefálico em gestantes portadoras de PE, divididas entre formas precoce e tardia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Neste estudo transversal, participaram 81 gestantes, sendo que 56 eram portadoras de PE sem nenhuma outra comorbidade e 25 eram gestantes saudáveis, pareadas por idade e número de gestações. Das 56 gestantes portadoras de PE, 30 eram acometidas pela forma tardia da síndrome e 26, pela forma precoce.

O diagnóstico de PE foi realizado segundo os critérios definidos pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000. Segundo esta classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos $\geq 140 \times 90$ mmHg em duas medidas com intervalo de seis horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24 horas $> 0,3$ g⁽¹²⁾).

Foram excluídas pacientes portadoras de comorbidades como hipertensão arterial crônica, doença renal, doença coronariana e doenças infecciosas. Os casos de gestações gemelares, com fetos malformados ou com alteração do crescimento fetal, também foram excluídos, assim como as pacientes tabagistas e as usuárias de drogas e medicamentos à base de nitrito. Estas são situações sabidamente associadas a lesão endotelial. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). As pacientes selecionadas para participarem do estudo foram informadas no momento da coleta e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após o consentimento, as pacientes foram submetidas ao exame da DFM da artéria braquial.

DFM da artéria braquial

A técnica de avaliação da DFM da artéria braquial foi realizada utilizando-se apa-

relho de ultrassonografia com Doppler colorido Medison Sonoace 8800 com sonda linear de 4 a 8 MHz. As pacientes foram colocadas em repouso por 15 minutos em decúbito dorsal. Realizou-se a medida da pressão arterial de todas as gestantes e a artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Uma imagem do vaso foi obtida a aproximadamente 5 cm do cotovelo do membro superior, e realizado um corte longitudinal (modo B) durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, sendo obtida através do resgate de imagens pelo *cineloop* do equipamento. A imagem foi congelada para obtenção da média de três medidas do calibre do vaso (D1). Após esta primeira aferição, o manguito do esfigmomanômetro, posicionado proximalmente ao local da medida da artéria braquial, foi insuflado por cinco minutos até uma pressão superior a 250 mmHg, e posteriormente desinsuflado vagarosamente. A média de três novas medidas do calibre do vaso foi obtida com a mesma técnica descrita anteriormente, após um minuto da desinsuflação do manguito (D2). O valor da DFM foi obtido através do cálculo da seguinte fórmula:

$$DFM (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100,$$

onde: D1 = diâmetro basal; D2 = diâmetro pós-oclusão.

Todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional do HC-UFMG, treinado e certificado em ultrassonografia.

Dopplerfluxometria das artérias oftálmicas

O Doppler orbital colorido foi obtido por examinador treinado, que desconhecia as informações clínicas das pacientes. Os exames foram realizados utilizando um Doppler colorido de alta-resolução Medison 8800 com transdutor linear de 7,5 MHz aplicado nos olhos fechados cobertos com gel de metilcelulose. Os exames foram realizados com as pacientes em decúbito dorsal, com duração média de cinco minutos. Uma avaliação completa dos vasos da órbita foi obtida, identificando-se a artéria oftálmica e seus ramos. A artéria oftálmica foi estudada em seu ramo anterior, aproxi-

madamente 10 mm da parede posterior da esclera, em localização nasal em relação ao nervo óptico. O IRAO foi obtido do olho direito das pacientes, após um ciclo de, no mínimo, três ondas semelhantes consecutivas. A Figura 1 ilustra dois exames, obtidos de paciente normotensa e paciente portadora de PE.

Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para realizar as comparações entre grupos das variáveis não paramétricas, com o procedimento *pos-hoc* de Dunn para comparação entre os pares de grupos. A análise de variância paramétrica (ANOVA) foi utilizada para a comparação das variáveis paramétricas. Os resultados foram expressos em mediana ± intervalo interquartil ou média ± desvio-padrão para variáveis não paramétricas e paramétricas, respectivamente. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o *software* Statistical Package for Social Sciences version 18 (SPSS; Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

A Tabela 1 expressa as características demográficas dos três grupos. As pacientes portadoras de PE tardia apresentaram índice de massa corporal superior às portadoras de PE precoce ou ao grupo controle.

Em relação aos resultados da DFM, quando comparadas ao grupo controle, as gestantes portadoras de PE apresentaram

valores menores, tanto na forma precoce ($7,62 \pm 5,42\% \times 14,12 \pm 6,14\%$; $p = 0,02$) como na forma tardia ($5,83 \pm 4,12\% \times 14,12 \pm 6,14\%$; $p = 0,00$). Entretanto, não houve diferença significativa quando comparadas as duas formas da síndrome ($7,62 \pm 5,42\% \times 5,83 \pm 4,12\%$; $p = 0,09$).

O IRAO apresentou-se significativamente menor nas pacientes portadoras de PE quando comparadas às gestantes do grupo controle, tanto na forma precoce ($0,631 \pm 0,024 \times 0,737 \pm 0,032$; $p = 0,01$) como na forma tardia ($0,653 \pm 0,019 \times 0,737 \pm 0,032$; $p = 0,03$). Novamente, não houve diferença entre as duas formas de apresentação da PE ($0,631 \pm 0,024 \times 0,653 \pm 0,019$; $p = 0,12$).

Os resultados de DFM e IRAO estão expressos na Tabela 2.

DISCUSSÃO

A lesão do endotélio vascular, clinicamente caracterizada como disfunção endotelial, foi extensamente demonstrada em pacientes portadoras de PE, por meio da DFM^(13,14). Valores menores desse teste já foram demonstrados em pacientes que subsequentemente desenvolveram PE, indicando que o teste possa ser usado para a predição das manifestações clínicas da PE^(15,16). Aparentemente, a disfunção endotelial precede as manifestações clínicas da PE e persiste até um ano depois do parto, o que também explicaria a maior incidência de complicações cardiovasculares em mulheres com história de PE⁽¹⁷⁾.

A hiperperfusão do sistema nervoso central, demonstrada por valores menores

Tabela 1 Características das 81 gestantes que participaram do estudo.

	PE precoce (n = 26)	PE tardia (n = 30)	Grupo controle (n = 25)	Valor p
Idade materna (anos)	29 ± 6,4	30 ± 4,2	28 ± 7,1	0,18
Idade gestacional (semanas)	29 ± 3,4	36 ± 2,1	30 ± 4,2	0,02
Número de gestações	1 ± 1,2	1 ± 1,8	1 ± 2,1	0,43
Índice de massa corporal (g/m ²)	24,7 ± 8,5	29,2 ± 9,8	23,6 ± 12,1	0,04

Nota: Índice de massa corporal calculado com base no peso pré-gestacional das pacientes.

Tabela 2 Resultados da DFM da artéria braquial e do IRAO.

	PE precoce	PE tardia	Grupo controle	Valor p
Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	3,25 ± 6,27	3,02 ± 7,22	3,12 ± 4,14	0,23
DMF (%)	7,62 ± 5,42	5,83 ± 4,12	14,12 ± 6,14	0,003
IRAO	0,631 ± 0,024	0,653 ± 0,019	0,737 ± 0,032	0,017

DFM, dilatação fluxo-mediada; IRAO, índice de resistência da artéria oftálmica.

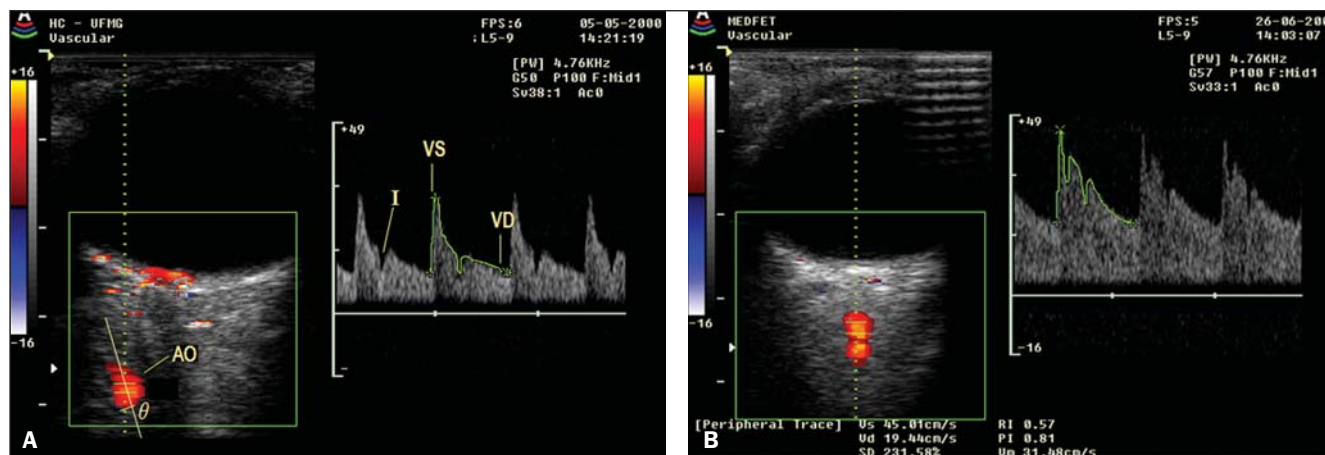


Figura 1. Dopplerfluxometria das artérias oftálmicas. **A:** Doppler da artéria oftálmica de paciente normotensa. **B:** Doppler da artéria oftálmica de paciente portadora de pré-eclâmpsia evidenciando aumento no fluxo diastólico e consequente redução do índice de resistência.

do IRAO, também já foi demonstrada em pacientes portadoras de PE⁽¹⁸⁾. Seu uso é particularmente importante para a realização de diagnóstico diferencial entre PE e hipertensão arterial crônica. Pacientes portadoras de hipertensão arterial crônica tendem a apresentar resultados de IRAO semelhantes aos de gestantes normotensas⁽¹⁹⁾. Uma vez que a diferenciação entre hipertensão arterial crônica e PE não é sempre simples, clinicamente e laboratorialmente, a dopplerfluxometria da artéria oftálmica poderia adquirir não somente importância para o diagnóstico, mas também na conduta para pacientes com níveis pressóricos elevados na gestação.

A classificação de PE que divide a síndrome em precoce e tardia vem sendo extensamente utilizada⁽⁹⁾. Estudo realizado em nosso centro demonstrou que a forma precoce da síndrome é acompanhada de maior taxa de complicações maternas e fetais⁽²⁰⁾. A PE precoce responde por 10% dos casos de PE, entretanto, além da prematuridade, sabe-se que nesses casos há uma maior taxa de fetos portadores de crescimento intrauterino restrito⁽²¹⁾. Provavelmente, a pior placentação, demonstrada por maiores índices de pulsatilidade das artérias uterinas, também mais acentuada na forma precoce da PE, explica a insuficiência placentária e o crescimento intrauterino restrito nesses casos⁽²²⁾.

Pacientes portadoras da forma precoce de PE provavelmente apresentariam valores menores de DFM e IRAO quando comparadas com as portadoras da forma tardia da síndrome, explicando a maior taxa de complicações maternas. Entretanto, esses resultados não foram encontrados no presente estudo. Explicações para isso podem se basear nos fatores constitucionais maternos das pacientes portadoras de PE tardia. Apesar de excluídas comorbidades, essas gestantes apresentaram maior índice de

massa corporal e podem ser portadoras de estados latentes de doenças que já cursam com disfunção endotelial, entre elas a síndrome plurimetabólica, o que levaria a menores valores dos testes, particularmente da DFM. Esses menores valores poderiam explicar a semelhança nos resultados ao serem comparadas às gestantes portadoras da forma precoce de PE, que teoricamente apresentariam um maior comprometimento da função endotelial, unicamente consequente da PE.

Concluindo, nossos resultados indicam a presença de disfunção endotelial e hiperperfusão do sistema nervoso central em gestantes portadoras de PE, tanto na forma precoce como na tardia, sem haver, entretanto, diferenças significativas entre as duas formas de apresentação da síndrome.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The World Health Report 2005 – make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46:1243–9.
- Cabral ACV, Cabral MA, Brandão A, et al. Aspectos atuais da fisiopatologia da pré-eclâmpsia com repercussões na conduta. *Femina*. 2009;37:305–8.
- Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod*. 1996;1:107–16.
- Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:647–52.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010;55:1075–85.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173–92.
- Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100:216–20.
- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:143–8.
- Plasencia W, Maiz N, Poon L, et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:138–46.
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008;52:873–80.
- [No authors listed]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1–S22.
- Sierra-Laguado J, Garcia RG, López-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93:60–1.
- Brandão AHF, Lopes APBM, Salomão CMN, et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial como método de avaliação da função endotelial na pré-eclâmpsia e em gestantes normotensas. *Rev Med Minas Gerais*. 2011;21:9–13.
- Takase B, Goto T, Hamabe A, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2003;17:697–704.
- Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, et al. Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:871–6.
- Hamad RR, Eriksson MJ, Silveira A, et al. Decreased flow-mediated dilation is present 1 year after a pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens*. 2007;25:2301–7.
- Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZSN, et al. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010;55:189–93.
- Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:174–8.
- Reis ZSN, Lage EM, Teixeira PG, et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32:584–90.
- Crispi F, Domínguez C, Llubra E, et al. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:201–7.
- Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, et al. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:877–83.