

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA
RESIDÊNCIA MÉDICA DE ULTRASSONOGRAFIA EM OBSTETRÍCIA
E GINECOLOGIA

MARCELLE RODRIGUES PEREIRA

**O DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS ENTRE 11 A 14 SEMANAS
DE GESTAÇÃO NA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA.**

Rio de Janeiro
2015

MARCELLE RODRIGUES PEREIRA

**O DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS ENTRE 11 A 14 SEMANAS
DE GESTAÇÃO NA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPsia.**

Trabalho de conclusão de Residência Médica apresentado à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito de conclusão do programa de Residência Médica em Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Dra. Karina Bilda de Castro
Rezende

Rio de Janeiro

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA
RESIDÊNCIA MÉDICA DE ULTRASSONOGRAFIA EM OBSTETRÍCIA
E GINECOLOGIA

TERMO DE APROVAÇÃO

**O DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS ENTRE 11 A 14 SEMANAS
DE GESTAÇÃO NA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPSIA.**

Projeto de Pesquisa apresentado à banca examinadora da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do grau de residente de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia.

BANCA:

Presidente: Pedro Rogério Furley dos Santos

Professor (a) Convidado: José Leonídio Pereira dos Santos

Professor (a) Convidado: Cristos Pritsivelis

Rio de Janeiro, 25 de Novembro de 2015

AGRADECIMENTOS

À Deus, alfa e ômega, princípio e fim de minha vida.

Aos meus pais, eternos intercessores, meu amor incondicional.

À minha irmã, amiga e companheira fiel da luta diária.

Ao Delcio, pelo carinho, dedicação e motivação intensivos.

À minha família e amigos pelo incentivo e por aceitar minha eventual ausência.

À Dra Karina, pelo estímulo e pela paciência durante toda a especialização.

Aos meus colegas residentes Mariana e Ramon, pela fraternidade e tolerância.

Aos médicos, professores, funcionários e pacientes da Maternidade Escola da UFRJ pela companhia e pelos ensinamentos.

RESUMO

O DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS ENTRE 11 A 14 SEMANAS DE GESTAÇÃO NA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPZIA.

Marcelle Rodrigues Pereira

marcellerodriguespereira@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO: A pré-eclâmpsia (PE) ainda é a maior causa de morbimortalidade materna e perinatal e gera índices elevados de desfechos desfavoráveis para o binômio materno-fetal. **OBJETIVOS:** Verificar o valor do índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas (PI_{Ut}) realizado entre 11 a 14 semanas de gestação associado à pré-eclâmpsia que demanda interrupção antes de 34, 37 e 42 semanas de gestação. **METODOLOGIA:** estudo retrospectivo, transversal e observacional, incluindo 786 gestações únicas com avaliação do PI das artérias uterinas no primeiro trimestre no período de outubro de 2010 a dezembro de 2013 na Maternidade Escola - UFRJ (ME-UFRJ). Os desfechos foram verificados: pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia que demandaram interrupção antes de 34, 37 ou 42 semanas de gestação. Verificou-se a distribuição do PI_{Ut} nos grupos estudados e foi construída curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o desempenho do teste e definir o valor do PI_{Ut} que correspondeu a taxa de falso positivo de 10% e 20%. **RESULTADOS:** Na amostra estudada 65 pacientes desenvolveram PE (média do PI_{Ut} 1,86) e 693 não tiveram esse desfecho (média do PI_{Ut} 1,76). 65 casos foram considerados pré-eclâmpsia, 6 casos apresentaram PE < 34 (média do PI_{Ut} 2,32); e 14 pacientes desenvolveram PE < 37 semanas (média do PI_{Ut} 2,31). As áreas sob a curva (AUC) ROC foram 0,80; 0,81; 0,56 respectivamente para a PE < 34, PE < 37 e PE < 42. **DISCUSSÃO:** Os valores de PI_{Ut} de quem desenvolveu PE e do grupo normal, na nossa amostra, são sobrepostos. No entanto, a média e IC95% são significativamente mais altos nas formas clínicas de PE que demandaram interrupção antes de 34 e 37 semanas de gestação. São esses grupos o maior alvo da predição precoce para iniciar a profilaxia e desviar a necessidade de interrupção para IG mais avançada ou mesmo evitar a manifestação da doença. O desempenho deste teste na predição da PE foi positivo com AUC > 0,5 em todas as associações feitas, porém, não foi satisfatório porque há interseção de valores do PI_{Ut} em gestantes normais e patológicas, que reflete na baixa sensibilidade do seu uso isolado. O valor de PI_{Ut} de 2,45 foi o que correspondeu a taxa de falso positivo (FP) de 10% com sensibilidade de 50%; 42% e 15% para a PE < 34, < 37 e < 42 respectivamente. Para a PE < 34 e PE < 37, houve excelente desempenho em termos de acurácia, especificidade e AUC. **CONCLUSÃO:** O desempenho da medida do PI médio das artérias uterinas é moderado para predição da PE que demanda interrupção antes de 34 e 37 semanas, e ruim para predição da PE que demanda interrupção antes de 42 semanas, apresentando 2,45 e 2,20 de PI médio que representa 10% e 20% de falso positivo, respectivamente.

Palavras-chaves: Pré-eclâmpsia. Ultrassonografia Doppler. Artéria uterina. Rastreamento.

ABSTRACT

THE UTERINE ARTERY DOPPLER BETWEEN 11 TO 14 WEEKS OF PREGNANCY IN PRE- ECLAMPSIA PREDICTION

Marcelle Rodrigues Pereira

marcellerodriguespereira@yahoo.com.br

BACKGROUND: Preeclampsia (PE) is still the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality and generates high levels of unfavorable outcomes for the mother-infant pair binomial. **OBJECTIVES:** Obtain the value of the average PI of the uterine arteries held between 11-14 weeks gestation which is associated with preeclampsia requiring delivery before 34, 37 and 42 weeks gestation. **METHODS:** Retrospective, cross-sectional, observational study including 786 singleton pregnancies with evaluation of the PI of the uterine arteries in the first quarter from October 2010 to December 2013 at the Maternidade Escola - UFRJ (ME-UFRJ). The study outcome: patients who developed preeclampsia that required interruption before 34, 37 or 42 weeks of gestation. The distribution of medium pulsatility index of uterine arteries (PI_{Ut}) in groups was tracked and the *receiver operator characteristic* (ROC) was built to determine the performance of test and set the value of PI_{Ut} corresponding to false positive (FP) rate of 10% and 20%. **RESULTS:** In the sample 65 patients developed PE (average PI_{Ut} 1.86) and 693 didn't have this outcome (average PI_{Ut} 1.76). PE cases: 6 had PE <34 (average PI_{Ut} 2.32); and 14 patients developed PE <37 weeks (average PI_{Ut} 2.31). The areas under the ROC curve (AUC) was 0.80; 0.81; 0.56 respectively for PE <34, PE <37 and PE <42. **DISCUSSION:** The PI_{Ut} values of those who developed PE and normal group in our sample are superimposed. However, the average and the confidence interval (IC) 95% are significantly higher in the clinical forms of PE that required interruption before 34 and 37 weeks gestation. These groups are the subject for early prediction to start prophylaxis and mitigate the need to interrupt for gestational age (IG) more advanced or even prevent the onset of disease. Cases of PE <34 showed IC95% wide due to the small number of cases in this subgroup. The performance of the test in predicting PE was positive with AUC > 0.5 in all associations made, however, was not satisfactory because of intersections in PI_{Ut} values in both normal and pathological pregnancy, which reflects the low sensitivity of its individual use. The value of 2.45 was PI_{Ut} corresponding to FP rate of 10% with a sensitivity of 50%; 42% and 15% for PE <34, <37 and <42 respectively. For PE <PE 34 and <37, there was excellent performance in terms of accuracy, specificity and AUC. **CONCLUSION:** The performance of the PI_{Ut} measurement is moderate for predicting PE that demand interruption before 34 and 37 weeks, and inefficient for PE prediction that demand interruption before 42 weeks, with 2.45 and 2.20 medium PI representing 10% and 20% false positive respectively.

Keywords: Preeclampsia. Doppler ultrasonography. Uterine artery. Tracking.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AUC	Área sob a curva
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CIR	Crescimento intrauterino restrito
EUA	Estados Unidos da América
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
FP	Falso positivo
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
LR+	Razão de verossimilhança positiva
ME-UFRJ	Maternidade Escola da UFRJ
MoM	Múltiplos da mediana
N	Número de casos
PAM	Pressão arterial média
PAPP-A	Proteína plasmática associada à gestação
PE	Pré-eclâmpsia
PE<34	Pré-eclâmpsia que demandou interrupção da gestação antes de 34 semanas
PE<37	Pré-eclâmpsia que demandou interrupção da gestação antes de 37 semanas
PE<42	Pré-eclâmpsia que demandou interrupção da gestação antes de 42 semanas
PI	Índice de pulsatilidade
PIGF	Fator de crescimento placentário
PI _m Ut	Índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas
RN	Recém-nascido
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
SEM	Semanas de gestação

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - FLUXOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS.....	20
Tabela 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS NO GRUPO ESTUDADO.....	21
Tabela 2 – IDADE GESTACIONAL NO PARTO, DESVIO PADRÃO E INTERVALO DE CONFIANÇA NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	22
Figura 2 - FLUXOGRAMAS DA DISTRIBUIÇÃO DO PI MÉDIO DA AMOSTRA E DO GRUPO NORMAL.....	22
Figura 3 – HISTOGRAMA DO NAS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM PE<34 (a); PE<37 (b) E PE<42 SEMANAS (c).....	23
Figura 4 - BOXPLOT DO PImUT DAS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM PE<34, PE<37, PE<42; DAS PACIENTES QUE NÃO DESENVOLVERAM PE E PImUT DE TODA A AMOSTRA.....	24
Figura 5 – CURVA ROC DO PImUT DAS PACIENTES QUE DESENVOLVEM: a) PE < 34, b) PE < 37 e c) PE < 42.....	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	Objetivo geral.....	16
3.2	Objetivos específicos.....	16
4	MÉTODOS.....	17
4.1	Descrição da técnica do exame.....	17
4.2	Análise estatística.....	18
5	RESULTADOS.....	20
6	DISCUSSÃO.....	27
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
	ANEXO A.....	41
	ANEXO B.....	42

P4141 Pereira, Marcelle Rodrigues

O Doppler das artérias uterinas entre 11 a 14 semanas de gestação na predição de pré-eclâmpsia/ Marcelle Rodrigues Pereira. - Rio de Janeiro: UFRJ/Maternidade Escola, 2015.

43f.; 31 cm.

Orientador: Karina Bilda de Castro Rezende.

Monografia (Pós-Graduação Lato Sensu) – UFRJ/ Maternidade Escola/ Residência Médica em Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia 2015.

Referências Bibliográficas: f. 37-41

1.Pré-eclâmpsia. 2.Ultrassonografia Doppler. 3. Artéria uterina
4.Rastreamento. I. Rezende, Karina Bilda de Castro. II.Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. III. Título.

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) ainda é a maior causa de morbimortalidade materna e perinatal (MONTENEGRO; REZENDE, 2013). A pré-eclâmpsia define-se como síndrome clínica que se apresenta como hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres com pressão arterial previamente normal (MONTENEGRO; REZENDE, 2013). Esta síndrome aumenta o risco de interrupção precoce da gravidez, e gera índices elevados de desfechos desfavoráveis como parto pré-termo, necessidade de cuidados intensivos por tempo prolongado para mães e recém-nascidos. Devido ao elevado impacto econômico e social desta morbidade, faz-se necessária a aplicação de métodos preventivos, com o objetivo de amenizar as consequências da PE. (PODYMOW; AUGUST e SKUPSKI, 2006).

As estatísticas mundiais apresentam grande variabilidade em relação à prevalência desta patologia, encontrando valores entre 2% e 8 % (ACOG, 2002; WHO, 2005). Gaio et al. (2001) encontraram incidência de PE de 2,3% em mulheres brasileiras.

Na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) a prevalência da PE foi de 6,74%; sendo 0,78% de forma precoce, que necessitou de interrupção antes de 34 semanas; 1,19% a forma intermediária, que necessitou de interrupção entre 34 e 36 semanas e 6 dias de idade gestacional e 4,81% de forma tardia, que implicou em interrupção após 37 semanas (REZENDE ; BORNIA ; AMIM JUNIOR, 2014)

A dificuldade da prevenção primária da PE ocorre pela incerteza em estabelecer sua etiologia. Várias teorias (SIBAI, 2003), provavelmente inter-relacionadas, tentam explicá-la: deficiência da invasão trofoblástica (alteração na placentação), fatores imunológicos, lesão endotelial com alterações inflamatórias, predisposição genética, fatores nutricionais e estresse.

Brosen et al. estudaram em 1967 as mudanças fisiológicas que acontecem nos vasos placentários na gravidez normal e afirmaram que as artérias espiraladas são

invadidas no leito placentário pelo trofoblasto, que se incorpora à parede do vaso substitui o endotélio, a camada muscular e tecido neural. Essas mudanças fisiológicas convertem as artérias espiraladas de vasos musculares estreitos em canais amplos não musculares, independentes do controle vasomotor materno. Na PE, ocorre invasão trofoblástica prejudicada das artérias espiraladas. Este comprometimento é mais acentuado na PE precoce.

Em 1983, pela primeira vez foi observado por Campbell et al. que o formato da onda do Doppler da artéria uterina determinado pela presença de incisura com 24 semanas de gestação e o aumento do índice de resistência associava-se com PE.

Khong et al. caracterizaram em 1986 a fisiopatologia da PE por formação anormal da placenta que resulta em inadequado fluxo sanguíneo uteroplacentário. Este pensamento indicou a ideia de usar a Dopplervelocimetria para acessar a velocidade do fluxo sanguíneo na artéria uterina como parte do rastreo ultrassonográfico de pré-eclâmpsia e do crescimento intrauterino restrito (CIR) (STEEL, 1988).

Estudos protagonizados em 1986, por Fleischer et al., e ainda por Montenegro et al., com avaliação da circulação uteroplacentária no 2º trimestre da gestação, elegeram a Dopplervelocimetria das artérias uterinas um bom método para a predição da PE. Evidenciava-se o comprometimento da circulação uteroplacentária pela verificação do aumento da resistência nas artérias uterinas, estimada pela medida do índice de pulsatilidade (PI).

O PI é usado para descrever a forma do fluxo no vaso sanguíneo. Corresponde à variabilidade da velocidade de fluxo no vaso e é igual à diferença entre o pico de velocidade sistólica e o nadir diastólico dividido pela velocidade média durante o ciclo cardíaco (GOSLING, 1976). O aumento do PI da artéria uterina reflete o aumento da impedância do fluxo de sangue nas artérias uterinas e está associado com risco aumentado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e / ou de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. O aumento do PI reflete a falha da invasão trofoblástica das artérias espiraladas e sua conversão em vasos de baixa resistência, com conseqüente prejuízo na perfusão uteroplacentária. O uso clínico do Doppler das artérias uterinas requer a existência de valores de referência para cada idade

gestacional, que foram descritos por Gomez em 2008.

Plasencia et al.(2007) determinaram o desempenho do rastreio de PE precoce através das artérias uterinas entre 11 e 13 +6 semanas de gestação e encontraram taxa de detecção próxima à 82% para a forma precoce de PE e de 41% para todas as formas. A avaliação das artérias uterinas no primeiro trimestre de gestação é oportuna, pois se agrega ao rastreio de aneuploidias realizado na mesma ocasião.

Velauthar et al.(2014) verificaram através de metanálise com 56000 gestantes a acurácia da predição da PE pelo Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre e concluíram que o mesmo se constitui em ferramenta útil na detecção das gestantes de alto risco.

Poon et al.(2010) desenvolveram algoritmo para predição dos distúrbios hipertensivos baseado em análise multivariada de fatores da história materna, o que classificaria dois terços da população obstétrica como sendo de alto risco, necessitando de acompanhamento intensivo. Tal abordagem inviabiliza qualquer programa de saúde pública, devido ao seu quantitativo.

A identificação precoce de mulheres de alto risco para PE direciona o acompanhamento materno e fetal intensivo e visa diagnósticos tempestivos com potencial de atenuar resultados perinatais adversos. Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), várias são as condições que identificam as gestantes de alto risco:

- Características individuais e condições sócio-demográficas desfavoráveis:
 - Idade maior que 35 anos;
 - Idade menor que 15 anos ou menarca há menos de 2 anos;
 - Altura menor que 1,45m;
 - Peso pré-gestacional menor que 45 kg e maior que 75 kg (IMC<19 e IMC>30);
 - Anormalidades estruturais nos órgãos reprodutivos;
 - Situação conjugal insegura;

- Conflitos familiares;
- Baixa escolaridade;
- Condições ambientais desfavoráveis;
- Dependência de drogas lícitas ou ilícitas;
- Hábitos de vida – fumo e álcool;
- Exposição a riscos ocupacionais: esforço físico, carga horária, rotatividade de horário, exposição a agentes físicos, químicos e biológicos nocivos, estresse.

- História reprodutiva anterior:

- Abortamento habitual;
- Morte pré-natal explicada e inexplicada;
- História de recém-nascido com crescimento restrito ou malformado;
- Parto pré-termo anterior;
- Esterilidade/infertilidade;
- Intervalo interpartal menor que dois anos ou maior que cinco anos;
- Nuliparidade e grande multiparidade;
- Síndrome hemorrágica ou hipertensiva;
- Diabetes gestacional;
- Cirurgia uterina anterior (incluindo duas ou mais cesáreas anteriores).

- Condições clínicas preexistentes:

- Hipertensão arterial;
- Cardiopatias;
- Pneumopatias;

- Nefropatias;
- Endocrinopatias (principalmente diabetes e tireoidopatias);
- Hemopatias;
- Epilepsia;
- Doenças infecciosas (considerar a situação epidemiológica local);
- Doenças autoimunes;
- Ginecopatias;
- Neoplasias.

A realização do rastreio pode ser melhorada combinando dados da história materna com uma série de marcadores biofísicos e bioquímicos que já se alterariam precocemente no primeiro trimestre nas gestantes que vão desenvolver pré-eclâmpsia (PLASENCIA et al.2007; AKOLEKAR et al.2008). Os parâmetros avaliados são: história materna (índice de massa corporal, idade, etnia, tabagismo e paridade), pressão arterial média, níveis diminuídos de proteína plasmática associada à gestação (PAPP-A) e diminuição do fator de crescimento placentário (PIGF).

Diversos autores (POON 2010b; PLASENCIA, 2007, AKOLEKAR, 2008; 2009a;2009b; 2009c; 2009 d;) contribuíram para o desenvolvimento de programa que calcula o risco de algumas doenças cromossômicas e do desenvolvimento de pré-eclâmpsia a partir de modelo matemático. Este programa foi desenvolvido pela Fetal Medicine Foundation (FMF) em Londres e é constantemente atualizado. O risco estimado deriva da inserção de dados no programa: características maternas demográficas, história médica e obstétrica, pressão arterial média (PAM), associados a marcadores biofísicos e bioquímicos. Os dados informados pela paciente são: paridade, história pessoal e/ou materna de PE, diabetes, hipertensão crônica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome anticorpo antifosfolípido, tabagismo nesta gestação. Também são verificados na consulta: etnia, peso (em quilogramas) e altura (em metros), medida da pressão arterial média e dados biofísicos obtidos com exame de ultrassonografia com Doppler colorido realizado entre 11+0 e 13+6 semanas de

gestação. Os dados biofísicos são a medida do comprimento cabeça-nádega do feto, medida da translucêncianucal, verificação do fluxo do ducto venoso com anotação do PI, verificação da presença do osso nasal e do PI das artérias uterina direita e esquerda.

Recentemente, Wright et al. (2015) atualizaram o algoritmo de cálculo de risco da PE baseado nas características demográficas e história materna, pois esses fatores são a base do teorema que combina fatores maternos e outros marcadores. O objetivo desse ajuste de modelo é para desenvolvimento contínuo de métodos efetivos do rastreio da PE.

A importância clínica do rastreio da PE é a possibilidade da realização de medidas profiláticas com o intuito de diminuir a ocorrência das formas graves. Diversas substâncias foram testadas quanto à capacidade de reduzir ocorrência da PE e de melhorar os prognósticos materno e fetal. O ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose com doses que variam de 50 a 150 mg/dL mostrou potencial de redução em 19% do risco de PE e de 16% das mortes fetais e perinatais, devendo ser recomendada nos casos de alto risco com nível de evidência I A. (SIBAI,2005)

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2011) recomenda o uso do AAS em baixas doses para a prevenção da PE em mulheres com alto risco de desenvolver a condição. Essa droga deve ser iniciada antes de 20 semanas e, se possível, a partir de 12 semanas de idade gestacional. Considera-se alto risco para desenvolvimento de PE na gestação a presença de um ou mais dos seguintes fatores: PE em gestação prévia, diabetes, hipertensão crônica, doença renal crônica, doença autoimune e gestação múltipla.

Bujold et al. (2010) verificaram que o risco de desenvolver PE reduzia-se em 50% quando se iniciava o AAS antes de 16 semanas de idade gestacional, sem decréscimo significativo quando se inicia o AAS após as 16 semanas.

Roberge et al.(2012) verificaram em metanálise uma redução de 89% na PE antes de 37 semanas quando o uso do AAS se iniciava antes da 16ª semana de gestação. Tal efeito não foi verificado na PE que ocorreria a partir de 37 semanas.

Baschat et al.(2015) concluíram que os algoritmos de rastreio da PE no primeiro trimestre incorporam diversos fatores de risco em contexto de análise estatística específica para oferecer predição de risco personalizado e precoce. Todos estes fatores caem em um dos cinco perfis de risco: pessoal, placentário, cardiovascular, metabólico ou pró-trombótico. O AAS, em baixa dose, iniciada antes de 16 semanas de gestação reduz significativamente a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres com risco pessoal e placentário, enquanto as mulheres com risco cardiovascular e metabólico continuam a desenvolver PE. Apesar disso, o uso dos algoritmos estabelece risco personalizado e também identifica condições tratáveis em mulheres com rastreio positivo.

O grande desafio da moderna obstetrícia está em descobrir método prático para o diagnóstico precoce da doença, muito antes de seu estágio final e irreversível. (PERIM, 1991; MONTENEGRO, 1991)

Consequentemente, previsão sobre quais são as mulheres sob risco de desenvolver pré-eclâmpsia se torna um desafio.

2 JUSTIFICATIVA

A Maternidade Escola da UFRJ realiza o rastreio do primeiro trimestre utilizando o programa de cálculo de risco da FMF desde outubro de 2010. Utiliza-se algoritmo que leva em consideração características maternas (demográficas e epidemiológicas) e biofísicas (pressão arterial materna e PI médio das artérias uterinas). O acesso ao programa é dependente de licença por profissional certificado. Outros centros, sem acesso ao *software*, poderiam predizer a PE de maneira mais rápida e objetiva. A análise do doppler das artérias uterinas, como único parâmetro é método reprodutível e executado por médico ultrassonografista. Para isso, avaliamos a eficácia do doppler das artérias uterinas na predição da PE na nossa população.

3 OBJETIVOS

a. Objetivo Geral

Verificar a associação do doppler das artérias uterinas com a predição de pré-eclâmpsia.

b. Objetivos específicos

1. Avaliar o desempenho da medida do PI das artérias uterinas na predição da pré-eclâmpsia que demanda interrupção antes de 34, 37 e 42 semanas respectivamente.
2. Verificar o valor do PI médio das artérias uterinas (PI_{mUt}), entre 11-14 semanas de gestação, que se associa à ocorrência da pré-eclâmpsia que demanda interrupção antes de 34, 37 e 42 semanas respectivamente, para taxa de falso positivo de 10% e 20%.

4 MÉTODOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e constitui análise secundária do projeto Rastreo Precoce da Pré-eclâmpsia e do Crescimento Intrauterino Restrito – CAAE 25575913.2.0000.5275. (ANEXO 2)

Trata-se de estudo retrospectivo, transversal e observacional realizado em 786 gestantes assistidas na Maternidade-Escola da UFRJ que realizaram o rastreo de primeiro trimestre, entre a 11^a e a 14^a semana, no período de outubro de 2010 a dezembro de 2013.

Os critérios de inclusão foram: gestações únicas, que não tenham utilizado AAS antes de 16 semanas de idade gestacional; realização do exame de rastreo de 1^o trimestre com medida dos PI das artérias uterinas na Maternidade Escola da UFRJ, no período estudado; desfecho gestacional conhecido e ausência de alterações cromossômicas e/ou estruturais no feto.

As gestações interrompidas antes de 24 semanas de idade gestacional foram excluídas do estudo.

a. Descrição da técnica do exame

O exame de rastreo de primeiro trimestre inclui a ultrassonografia com Doppler colorido e medição do PI das artérias uterinas. Ressalta-se que tal exame é inócuo e faz parte da rotina de pré-natal do serviço.

As pacientes agendadas para realização do exame de rastreo do primeiro trimestre foram acolhidas por membro da equipe de saúde e receberam informações sobre o exame e o Termo de Consentimento (ANEXO 1).

Os exames de ultrassom e Dopplerfluxometria utilizaram aparelho com transdutores de frequências variando de 1 a 7 MHz e de 2 a 6 MHz, respectivamente, em um dos seguintes equipamentos: Toshiba *Nemio*®, Toshiba *Xario*® ou Medison *V10*®. Todos os médicos envolvidos com a realização dos exames tinham Certificado

de Competência em Rastreo de Primeiro Trimestre e Doppler, emitidos pela FMF (Londres, Inglaterra). Os exames foram realizados com as pacientes em decúbito dorsal, pela via abdominal. Com a utilização do mapeamento colorido, na região cervical do útero, identificaram-se ambas artérias uterinas e, através de corte sagital, cada artéria foi insonada com a técnica de Doppler pulsado, com janela de 2 mm e ângulo de insonação em relação ao eixo longitudinal da artéria uterina igual ou inferior a 30°, com o pico de velocidade sistólica máxima maior que 60 cm/seg. Após a obtenção de 3 ondas de velocidade de fluxo com formatos iguais, o PI era mensurado em cada artéria. O método de mensuração do PI habitualmente é feito de maneira manual.

O PI médio das artérias uterinas foi anotado no laudo do rastreo de 1º trimestre.

b. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa STATA versão 11.0 para Windows (StataCorp LP, Texas, USA).

Após a exclusão dos casos conforme os critérios descritos, a amostra resultou num grupo de gestantes classificado como normal (que não desenvolveu PE) e noutro grupo que desenvolveu PE (o desfecho estudado) subdividido conforme a IG da interrupção da gestação segundo os critérios de Akolekar et al (2013): antes de 34 semanas de gestação (PE<34); antes de 37 semanas de idade gestacional (PE<37) e antes de 42 semanas de idade gestacional (PE<42). Houve controle em considerar a pré-eclâmpsia a causa da interrupção da gestação, nos casos de PE<34 e PE<37.

Foram descritas as seguintes características maternas, para cada um dos grupos estudados: média da idade no momento do exame, etnia (branca, parda, negra e outras) e paridade (zero ou maior que 1) e também relatada a variação da idade gestacional e do comprimento cabeça-nádega (CCN) no momento do exame.

A idade gestacional no parto (em semanas e dias), desvio padrão e intervalo de confiança foram descritos nos grupos estudados (normal, PE<34, PE<37 e PE<42).

Para a variável estudada PI_mUt foram verificadas a distribuição no grupo normal e no grupo que desenvolveu PE, através de histogramas, gráficos de barras (box plot) e descritos os intervalos de confiança 95%.

As variáveis foram consideradas da seguinte maneira:

1. PI médio das artérias uterinas – numérica contínua.
2. Idade gestacional do parto em semanas – numérica contínua.
3. Ocorrência de Pré-eclâmpsia- categórica nominal.

A medida do PI das artérias uterinas foi a variável independente e a ocorrência da PE e idade gestacional do parto variáveis dependentes.

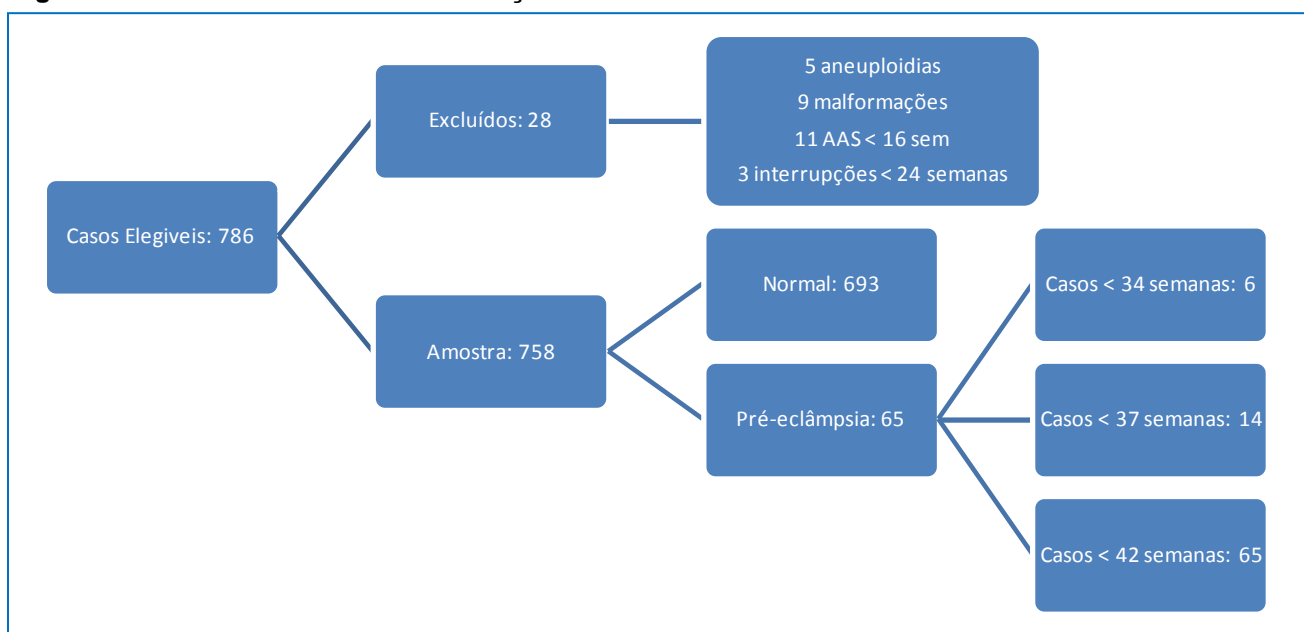
A medida do PI das artérias foi associada à ocorrência da PE através de curva *receiver operator characteristic* (ROC) para cada um dos desfechos estudados.

A curva ROC foi desenhada para determinar o desempenho da medida do PI médio das artérias uterinas em predizer a PE. Foi calculada a área sob a curva (AUC) e o intervalo de confiança 95% (IC95%). O teste foi considerado com bom poder discriminatório quando o limite inferior do IC95% da área sob a curva foi maior que 0,5. A curva ROC também definiu o valor (ponto de corte) para qual se verificou a sensibilidade do teste com taxa de falso positivo de 10% e 20%. Foram também verificados a acurácia e a razão de verossimilhança ou *likelihood ratio* positiva (LR+).

5 RESULTADOS

A amostra teve 786 casos elegíveis, representados no figura 1. Foram excluídos 11 casos que usaram AAS antes de 16 semanas, 3 casos com interrupção da gestação antes de 24 semanas, e 5 casos com aneuploidias e 9 casos por presença de malformações, resultando em 758 casos analisados.

Figura 1- FLUXOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS



Fonte: Elaboração da autora, 2015

A tabela 1 descreve as características da população estudada. A variável contínua, idade, está representada por média (Desvio Padrão); e as variáveis categóricas por número absoluto e frequência relativa.

Tabela 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS NOS GRUPOS ESTUDADOS

	Normal (n=693)	PE<34 (n=6)	PE<37 (n=14)	PE<42 (n=65)	Total (n=758)
Idade	27,52 (6,5)	32,8 (6,9)	31,7 (6,0)	29,1 (6,6)	27,7 (6,5)
Etnia (%)					
Branca	284 (37,46%)	3 (0,39%)	4 (0,52%)	17 (2,24%)	308 (40,63%)
Negra	167 (22,03%)	2 (0,26%)	2 (0,26%)	12 (1,58%)	260 (34,30%)
Parda	236 (31,13%)	1 (0,13%)	1 (0,13%)	22 (2,90%)	183 (24,14%)
Índios	4 (0,52%)	0	0	0	4 (0,52%)
Outros	2 (0,26%)	0	1 (0,13%)	0	3 (0,39%)
Paridade					
0	399 (52,63%)	4 (0,52%)	4 (0,52%)	26 (3,43)	433 (57,12%)
>=1	294(38,78%)	2(0,26%)	4(0,52%)	25(3,29%)	325(42,87%)

Fonte: Elaboração da autora, 2015

A amostra estudada apresentou 6 pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia antes de 34 semanas de gestação, 14 que desenvolveram pré-eclâmpsia antes de 37 semanas e 65 que desenvolveram pré-eclâmpsia antes das 42 semanas de gestação e, 693 pacientes não desenvolveram PE ao longo do ciclo gravídico-puerperal. A prevalência da PE<34 foi 0,8% (IC95%:0,1-1,4); da PE<37 foi 8,6%(IC95%:0,8-2,8) e da PE<42 foi 8,6%(IC95%:6,5-10,5). Os casos normais da amostra estudada representaram 91,4% (IC95% 89,4-93,4) dos casos estudados.

Em relação à idade gestacional, no momento da realização do exame, a amostra apresentou a seguinte distribuição: 118 (15,57%) pacientes na 11ª semana; 398 (52,51%) na 12ª semana; 230 (30,34%) na 13ª semana e 12 (1,58%) na 14ª semana de gestação. A idade gestacional média de realização do exame foi de 12,6 semanas, com desvio padrão de 0,65 (IC 95% 11-14,57).

O comprimento CCN variou entre 45 e 84 mm, com média de 63,74 mm e desvio padrão de 0,30(IC95% 63,14– 64,34).

Tabela 2 - IDADE GESTACIONAL NO PARTO, DESVIO PADRÃO E INTERVALO DE CONFIANÇA NOS GRUPOS ESTUDADOS

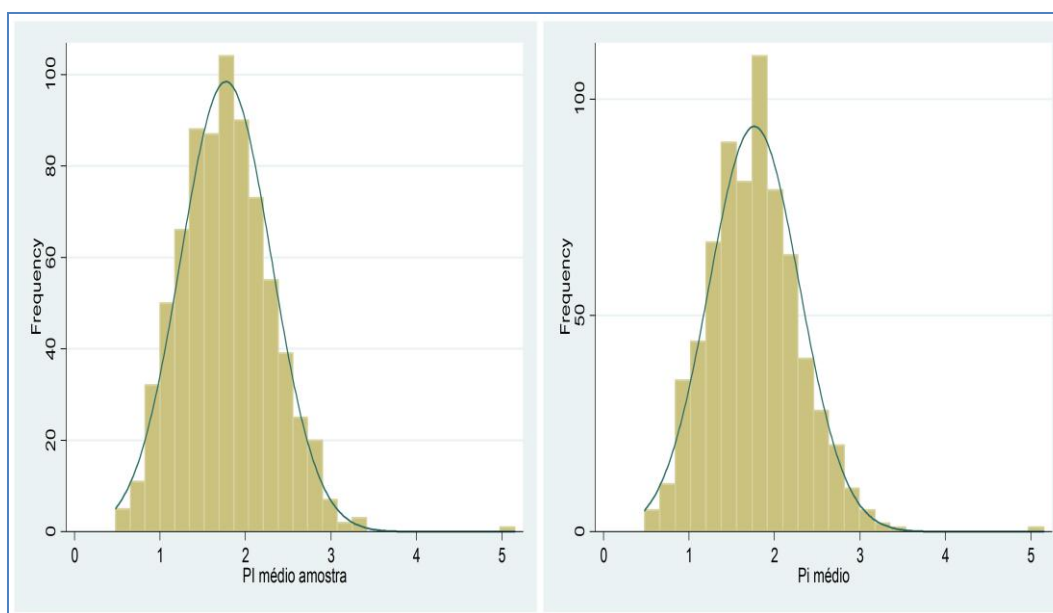
	Nº de Casos	Idade Gestacional	Varição da IG	Desvio padrão	Intervalo de Confiança 95%
PE < 34	6	30,33	25,43 – 33,14	3,24	26,92-33,74
PE < 37	14	37,63	25,43 - 37,71	3,40	31,27 – 35,20
PE < 42	65	37,63	25,43 – 41,57	2,95	36,89 – 38,36
Normal	693	39,23	25 – 42	1,76	39,10–39,36
TOTAL	758	39,09	25 – 42	1,94	38,96 –39,23

Nº: número / IG: idade gestacional

Fonte: Elaboração da autora, 2015

A figura 2 mostra a distribuição do PI médio de toda a amostra estudada e do grupo normal, através de histograma. Foi verificada média do PImUt de 1,77 em toda a amostra; com desvio padrão de 0,019 (IC 95% 1,73-1,81) e a média do PImUt do grupo normal de 1,76; com desvio padrão de 0,020 (IC 95% 1,72-1,80).

Figura 2 - FLUXOGRAMAS DA DISTRIBUIÇÃO DO PI MÉDIO DA AMOSTRA E DO GRUPO NORMAL



Fonte: Elaboração da autora, 2015

A figura 3 compara os histogramas do PimUt nas pacientes que desenvolveram PE<34 (3.a); as que desenvolveram PE<37 (3.b) e as que desenvolveram PE<42 semanas (3.c).

Figura 3 – HISTOGRAMA DO NAS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM PE<34 (a); PE<37 (b) E PE<42 SEMANAS (c)

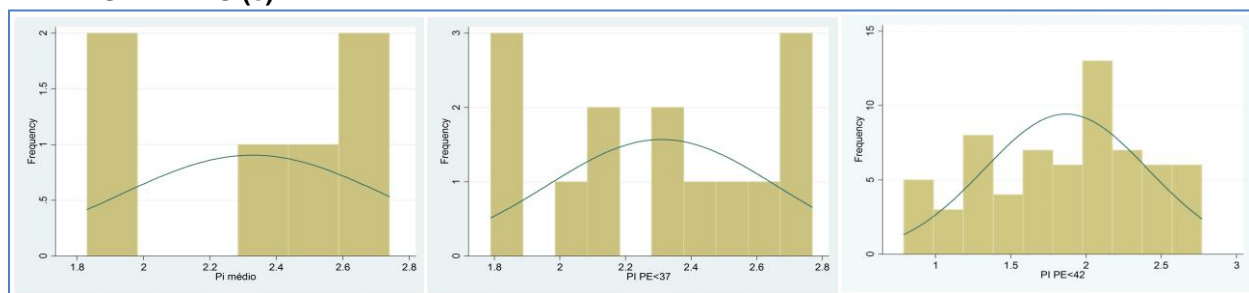


Figura 3.a

Figura 3.b

Figura 3.c

Fonte: Elaboração da autora, 2015

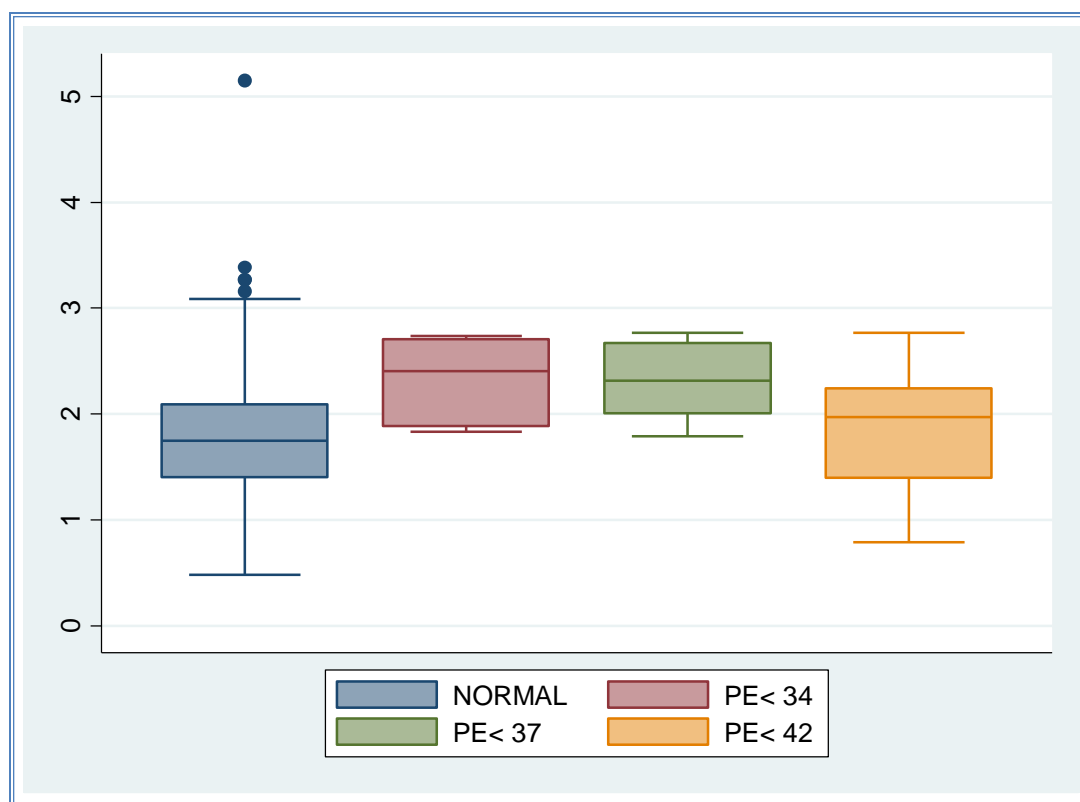
O grupo de mulheres com PE<34, a média do PI foi de 2,32; com desvio padrão de 0,16 (IC 95% 1,90 – 2,74). O valor mínimo encontrado foi de 1,83 e o máximo 2,74.

As gestantes com PE antes de 37 semanas a média do PI foi de 2,31; com desvio padrão 0,09 (IC95% 2,10 – 2,51). O valor mínimo encontrado foi de 1,79 e o máximo 2,77.

O PI_{mUt} no grupo de mulheres com PE<42 apresentou média de 1,86; com desvio padrão 0,06 (IC95% 1,73 – 2,00). O valor mínimo encontrado foi de 0,79 e o máximo 2,77.

A figura 4 apresenta o *boxplot* da variação do PI médio na amostra estudada nos grupos que desenvolveram PE com necessidade de interrupção antes de 34, 37 e 42 semanas respectivamente, e em toda a amostra.

Figura 4 - BOXPLOT DO PimUT DAS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM PE<34, PE<37, PE<42; DAS PACIENTES QUE NÃO DESENVOLVERAM PE E PimUT DE TODA A AMOSTRA



Fonte: Elaboração da autora, 2015

A figura 5 apresenta as curvas ROC do PI médio das artérias uterinas em relação à ocorrência da (5.a) PE<34; (5.b) PE<37; (5.c) PE<42. As AUC foram respectivamente 0,80 na PE<34; 0,81 na PE<37 e 0,56 na PE<42.

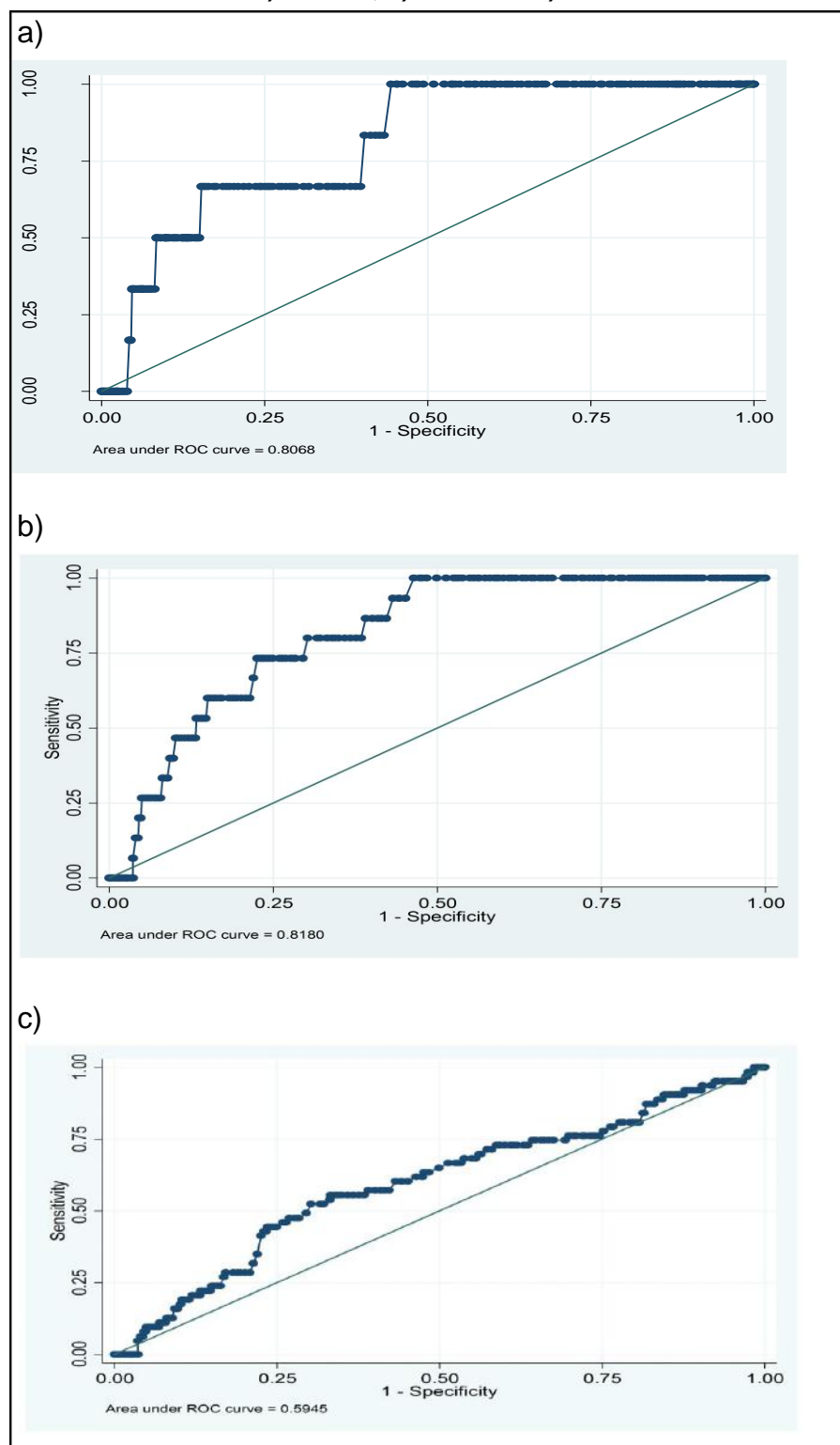
A curva ROC **A** mostra que o valor do PI médio das artérias uterinas que correspondeu a falso positivo de 10% foi 2,45 alcançando sensibilidade de 50,0%, acurácia de 89,71% e *Likelihood ratio* positiva (LR+) de 5,01. Para falso positivo de 20%, o PI médio foi de 2,2; com sensibilidade de 66,67%, acurácia de 80,21% e LR+ de 3,27.

A curva ROC **B** mostra que o valor do PI médio das artérias uterinas que correspondeu a falso positivo de 10% foi 2,45; com sensibilidade de 42,86%, acurácia

de 89,45% e LR+ de 4,42. Para falso positivo de 20%, foi encontrado PI médio de 2,21 com sensibilidade de 57,14%, acurácia de 79,55% e LR+ de 2,85.

A curva ROC **C** mostra que o valor do PI médio das artérias uterinas que correspondeu a falso positivo de 10% foi de 2,45 com sensibilidade de 15,38%, acurácia de 83,77% e LR+ de 1,56. Para falso positivo de 20%, foi encontrado um PI médio de 2,21; com sensibilidade de 26,20% acurácia de 75,20% e LR+ de 1,29.

Figura 5 – CURVA ROC DO PImUT DAS PACIENTES QUE DESENVOLVERAM: a) PE < 34, b) PE < 37 e c) PE < 42



Fonte: Elaboração da autora, 2015

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho estudou a distribuição do valor do PImUt no 1º trimestre de gestação nas pacientes atendidas na Maternidade Escola e sua associação com a ocorrência de PE, estratificando quanto à IG de interrupção da gestação.

O aumento do PImUt nas pacientes que desenvolvem as formas prematuras da PE é aparentemente atribuído à inadequada invasão trofoblástica das artérias espiraladas. Já as pacientes que desenvolvem a forma mais tardia da PE não apresentam alterações do PI no 1º trimestre, que podem se tornar aparentes em fases mais tardias da gestação, como consequência de vasoconstricção na circulação uteroplacentária (KHALIL et al., 2014).

A prevalência de PE total observada na amostra foi de 8,6%, com 0,8% para a PE<34 e 1,8% para a PE<37. Estas taxas são maiores do que a referenciada por outros centros (ACOG, 2002; WHO, 2005; GAIO, 2001). Também é maior do que a observada na própria instituição, em estudo de prevalência que analisou todas as parturientes ao longo de 2 anos, incluindo casos originários da rede básica, que iniciaram o pré-natal tardiamente ou até mesmo casos que não realizaram pré-natal (REZENDE ; BORNIA ; AMIM JUNIOR, 2014).

A maioria das pacientes da amostra era de risco habitual, desconhecido, pois um dos critérios de admissão no pré-natal da instituição, durante o período estudado, que incorporava o maior número de gestantes, era a idade gestacional inferior a 13 semanas, e não a presença de fatores de risco que seria o esperado em uma instituição universitária de referência. São pacientes que iniciaram o pré-natal precocemente, o que diminui o impacto da falta ou falha da assistência pré-natal na prevalência de desfechos desfavoráveis, e não geraria vieses de confundimento.

Em relação às características demográficas nos grupos estudados, não foi observada diferença significativa, da idade materna no grupo controle e nos grupos que desenvolveram PE. Esta observação concorda com Wright et al. (2012) e contraria os achados de Wright et al. (2015) quando validaram novo algoritmo de rastreio de PE, no

qual a idade como variável contínua apresentou média mais alta no grupo de pacientes que desenvolveu PE.

A tabela 2 mostra a distribuição das pacientes estudadas de acordo com a idade gestacional no parto. Foi encontrada substancial diferença na comparação entre o grupo normal que apresentou média de idade gestacional de 39,23 semanas com o que desenvolveu PE<34 (média de 30,33 semanas). Essa observação torna evidente a associação entre PE e prematuridade o que gera maior morbidade ao RN e grande impacto socioeconômico.

Conforme apresentado nos histogramas, os valores de PlmUt de quem desenvolveu PE e do grupo normal, na nossa amostra, são sobrepostos. No entanto, a média e IC95% são significativamente mais altos nas formas clínicas de PE que demandaram interrupção antes de 34 e 37 semanas de gestação. Napolitano et al. (2011) observaram que o PI elevado pode ter aparecido no final do 1º trimestre em gestantes com placentação normal e ser reversível. Porém o PlmUt, com valor normal no final do 1º trimestre, é altamente preditivo de placentação adequada com alto valor preditivo negativo.

Gomez et al., (2005) e Khalil et al., (2014) também observaram a ocorrência de valores de PI elevado em pacientes com desfecho normal. Em 2008, Gomez et al. encontraram média do PlmUt de 1,79; 1,68; 1,58 e 1,49 em pacientes com 11, 12, 13 e 14 semanas respectivamente, de forma que a média encontrada de 1,76 (IC95% 1,72-1,80) está mais alta do que a encontrada por ele, principalmente se considerarmos que aproximadamente 83% da nossa amostra realizou a avaliação do PI entre 12 e 13 semanas. O percentil 95% encontrado por este autor para IG entre 11 e 14 semanas foi respectivamente: 2,70; 2,53; 2,38 e 2,24. Esses valores estão acima dos encontrados no presente estudo que considerou o PI alterado quando acima de 2,45 ou 2,2 dependendo da taxa de falso positivo tolerada.

Martin et al. (2001) encontraram que o valor de PlmUt entre 11-14 semanas de 2,35 representava o P95 da população estudada. Com este valor obtiveram sensibilidade de 50% na predição da PE<34. Esses autores não avaliaram os desfechos de PE<37 e PE<42 como nosso estudo, e sim a PE que determina

interrupção da gestação antes de 38 semanas e total encontrando respectivamente, sensibilidade de 34% e 27%.

Plasencia et al. (2007) quando estudaram o PImUt entre 11 – 13+6 semanas, utilizaram modelo de Gauss para distribuir os múltiplos da mediana (MoM) associados à história materna para definir risco específico de cada paciente desenvolver PE. Para falso positivo de 10%, observaram taxa de detecção de PE<34 de 82%, comparado a 31% de PE após 37 semanas de gestação.

Em 2008 o mesmo autor comparou características maternas e as mudanças do PImUt entre os períodos 11-13+6 semanas e 21-24+6 semanas de gestação para predição da PE. Utilizou o modelo Gaussiano de distribuição dos MoM nos PImUt. Obtiveram como resultado que as mulheres que tinham PImUt acima do P90 para idade gestacional 77% desenvolveram PE<34 e 27% desenvolveram PEtardia.

Foram verificados que índices elevados do PImUt no primeiro trimestre estão relacionados à maior probabilidade de desenvolver PE, como também verificados por Gomez et al.(2005) e Parra Cordero et al.(2013).

O desempenho do PImUt como teste de rastreio da PE, na amostra estudada foi bom na predição da PE<34 e PE<37 com AUC >0,80 e regular na predição da PE<42. A AUC da para a predição da PE<42, de 0,56 (IC95%0,52-0,60) é reflexo da sobreposição dos valores de PimUt com o grupo normal, conforme observados nos histogramas e box- plot.

A maior sensibilidade encontrada foi para a predição da PE<34, de 50%, especificidade de 90%. Se diminuirmos o ponto de corte para 2,2 aumentamos a sensibilidade para 66% ao custo de maior falso positivo que passa a ser 20%. Da mesma maneira, para as outras apresentações da PE estudadas, a diminuição do ponto de corte para se considerar o PImUt alterado aumenta a sensibilidade e a taxa de falso positivo. Se considerarmos que o benefício de se detectar mais casos é maior do que o risco do uso indevido do AAS seria válido baixar o ponto de corte do valor de PImUt para 2,2.

Plasencia et al. (2007) encontraram AUC de 0,895(IC95% 0,886-0,903) para detecção da PE<34 e AUC de 0,677(IC95%0,664-0,689). Não é possível comparar o ponto de corte discriminado por este autor pois foi utilizado o PI em base logarítmica em múltiplos da mediana. Poon et al. (2009) encontraram AUC de 0,902(IC95% 0,853-0,952), mas agregando dados da história materna, o que torna o método com acurácia maior que a encontrada neste estudo. Já Bahado-Singh et al.,2015 encontrou AUC de 0,704 (IC95% 0,584-0,824), com sensibilidade e especificidade de 63,1% ao avaliar o Doppler das artérias uterinas na predição da PE<34 e aumentou a AUC para 0,917(IC 95% 0,858 – 0,977), a sensibilidade e especificidade para 83% quando associaram os metabólitos 3-hidroxiisovalerato, arginina e glicerol

Velauthar et al. (2014) verificaram em metanálise, sensibilidade e especificidade da predição da PE pelo Doppler das artérias uterinas, no 1o trimestre da gestação, em qualquer idade gestacional de 26,4% (IC95% 22,5-30,8) e 93,4%(IC95% 90,4-95,5) respectivamente. Já para a forma precoce, encontraram sensibilidade de 47,8% (IC95% 39,0-56,8) e especificidade de 92,1% (IC95% 88,6-94,6) que foi semelhante à encontrada nesta casuística, que apresenta somente 6 casos da forma precoce de PE.

Poucos trabalhos recentes (PLASENCIA et al., 2007) associam o valor isolado do PI médio das artérias uterinas na ocorrência de pré-eclâmpsia, pois esses valores são convertidos em MoM e ajustados à determinadas características específicas como comprimento cabeça- nádega, tabagismo, peso, raça e concepção espontânea. Isso aumenta a especificidade do rastreio e justifica a mudança na conduta clínica, como o início de AAS. A conversão em MoM é feita por transformação logarítmica para normalizar as características da distribuição e permitir conclusões estatísticas. Como esta transformação somente é possível com o uso de algoritmos, a sua aplicabilidade clínica é dificultada e não pode ser universalizada.

O desempenho do PI_{Ut} como teste de rastreio da PE, na amostra estudada foi bom na predição da PE<34 e PE<37 com AUC >0,80 e regular na predição da PE<42. Porém, a maior sensibilidade encontrada foi de 50%, para especificidade de 90% para a PE<34.

A FMF constantemente valida novos modelos de rastreio da PE, em busca de método mais acurado, com alto poder discriminatório. O PI das artérias uterinas é peça chave em várias desses (AKOLEKAR,2013; POON,2010; BAHADO-SINGH et al.,2015). O modelo mais recente agrega análise metabólica¹ ao Plm Ut alcançando alta performance com AUC de 0,917 com sensibilidade de 90% e especificidade de 88%. O valor do PI das artérias uterinas no modelo ajustado por técnicas de regressão é multiplicado por “peso” 8 (BAHADO-SINGH et al.,2015).

Conforme reportado por Henderson et al. (2014) na “força-tarefa” há evidências do uso do AAS para prevenção da PE desde que a identificação das mulheres de alto risco seja precisa. As evidências quanto aos riscos relacionados ao uso do AAS na população de alto risco são limitadas. Já para o público de risco baixo ou moderado há maior chance de dano pelo uso do AAS. Como essa parcela compreende a grande maioria das gestações existe consenso em minimizar a exposição para pacientes de risco baixo ou moderado. Tal fato enfatiza a necessidade do uso de testes de rastreio, com bom desempenho, para que sejam bem definidos os casos alvo que irão realizar a profilaxia.(BAHADO-SINGH et al.,2015).

A observação de que a média e IC95% do PlmUt são significativamente mais altos nas formas clínicas de PE que demandaram interrupção antes de 34 e 37 semanas de gestação valoriza a importância do rastreio pelo PlmUt. Esses grupos são o maior alvo da predição precoce, pois neles, a profilaxia é efetiva se iniciada tempestivamente, já que desvia a necessidade de interrupção para IG mais avançadas ou mesmo evita a manifestação da patologia.

O pequeno número de casos da PE<34 e PE<37, na amostra estudada, compromete conclusões definitivas quanto ao desempenho do método como rastreio e sua aplicabilidade clínica como critério de início da profilaxia com o AAS.

¹ Define-se por metaboloma o conjunto de metabólitos de um organismo. Análise metabólica é a análise quantitativa e qualitativa de todos os metabólitos sintetizados por esse organismo. (FIEHN, et al. 2000).

Este nosso estudo considera normal o grupo de gestantes que não desenvolveu PE, totalizando 693 casos e não avaliou a ocorrência de outros desfechos associados a placentação defeituosa como CIR. Sabe-se que casos considerados falsos positivos em modelos de predição de PE podem corresponder a gestações de fetos com CIR (POON et al, 2013). Logo, o desempenho do rastreio de resultados desfavoráveis relacionados a falhas de placentação, pelo PlmUt isolado, pode ser otimizado se incluir todos os desfechos. Novos estudos se fazem necessários para quantificar a efetividade da predição.

Foi publicada por Werner, Hauspurg e Rouse (2015) análise de custo-efetividade do uso do AAS, em baixa dose, para prevenção da PE, nos Estados Unidos. Concluíram que a abordagem de profilaxia universal com o AAS é a mais racional e com potencial de reduzir danos maternos e perinatais, salvar vidas e diminuir custos de saúde nos EUA. O modelo utilizado comparou seu uso universal com ausência de profilaxia, profilaxia baseada em critérios de história prévia de PE precoce ou de PE em mais de uma gestação anterior ou profilaxia baseada na presença dos seguintes fatores de risco: história prévia de PE, gestação múltipla, hipertensão crônica, diabetes melitus, doença renal e doença auto-imune ou a presença de dois ou mais fatores de risco moderado como nuliparidade, obesidade, raça afro-americana, idade maior que 35 anos, história familiar de PE, história prévia de recém-nascido pequeno para idade gestacional e intervalo interpartal maior que 10 anos. Esta análise de custo-efetividade não comparou o uso da profilaxia universal com o uso racional numa população de risco definida pelos testes de rastreio disponíveis para predição da PE, provavelmente porque os americanos não incorporaram os testes de rastreio da PE propostos pela FMF.

O uso isolado do PlmUt como preditor da PE não é tão eficiente quanto a sua combinação com outros marcadores, mas apresenta boa efetividade clínica, quando executado conforme o protocolo, é reprodutível e disponível de maneira quase universal, bastando aparelho de ultrassonografia com Doppler colorido e médico capacitado. A avaliação de método de rastreio da PE reprodutível é essencial em instituições de ensino que têm o papel de multiplicar essas técnicas e torná-las

universais. O conhecimento da distribuição do PImUt no primeiro trimestre da gestação e sua associação com a ocorrência da PE é importante ferramenta que serve como base para o estabelecimento de protocolos clínicos e conseqüente melhora dos desfechos para o binômio materno-fetal e dos indicadores perinatais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. O desempenho da medida do PI médio das artérias uterinas é moderado para predição da PE que demanda interrupção antes de 34 e 37 semanas e ruim para predição da PE que demanda interrupção antes de 42 semanas.
2. Os valores de PI médio das artérias uterinas que corresponderam a falso positivo de 10% e 20% para a ocorrência de PE foram respectivamente 2,45 e 2,2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AKOLEKAR, R. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. **Fetal Diagn. Ther.**, v.33, n.1, p.8–15, 2013.
- 2 AKOLEKAR, R. et al. Maternal plasma inhibin A at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. **Prenat. Diagn.**, v.29, n.8, p.753–760, 2009a.
- 3 AKOLEKAR, R. et al. Maternal plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. **Prenat. Diagn.**, v.29, n.10, p.934–938, 2009.
- 4 AKOLEKAR, R. et al. Maternal serum activin A at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. **Fetal Diagn. Ther.**, v.25, n.3, p.322–327, 2009b.
- 5 AKOLEKAR, R. et al. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.32, n.6, p.732-739, 2008.
- 6 AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin, n.33. Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia. **Int. Gynaecol. Obstet.**, v.77, n.1, p.67-75, 2002.
- 7 BAHADO-SINGH, R. O. et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,v.213, n.4, p.530.e1-10, 2015.
- 8 BASCHAT, A. A. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.45, n.2, p.119–129, 2015.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Serie A. Normas e Manuais Técnicos).

- 10 BROSENS, I.; ROBERTSON, W. B.; DIXON, H. G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v.93, n.2, p.569-579, 1967.
- 11 BUJOLD, E. et al., Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, v.116, n. 2, p.402–414, 2010.
- 12 CAMPBELL, S. et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. **Lancet**, v.1, p.675, 1983.
- 13 FIEHN, O. et al. Metabolite profiling for plant functional genomics. **Nat. Biotechnol.**, v. 18, p. 1157- 1161, 2000.
- 14 FLEISCHER, A. et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 154, n.4, p.806-813.1986.
- 15 GAIO, D. S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. **Hypertens. Pregnancy**, v.20, n.3, p.269-281, 2001.
- 16 GÓMEZ, O. et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.26, n.5, p.490–494, 2005.
- 17 GÓMEZ, O. et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.32, n.2, p.128–132, 2008.
- 18 GOSLING, R.G. Extraction of physiological information from spectrum analysed Doppler-shifted continuous wave ultrasound signals obtained noninvasively from the arterial tree. In: HILL, D.W.; WATSON, B.W. (Ed.). I.E.E. **Medical Electronic Monographs** 13–22. London: Peter Peregrinus, 1976. p.73–125.
- 19 HENDERSON, J. T. et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann. Intern. Med.**, v.160, n.10, p.695-703, 2014.

- 20 KHALIL, A. et al. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.43, n.5, p.541–547, 2014.
- 21 KHONG, T. Y. et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.93, n.10, p.1049–1059, 1986.
- 22 LE FEVRE, M. L.; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann. Intern. Med.**, v.161, n.11, p.819–826, 2014.
- 23 MARTIN, A. M. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.18, n.6, p.583–586, 2001.
- 24 MONTENEGRO, C. A. B. Prefácio. In: PERIM, S. M. C. **Valor do ácido acetilsalicílico na prevenção da toxemia gravídica**, 1991. 104 f. Tese (Doutorado em Medicina)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1991.
- 25 MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. de. **Rezende: obstetrícia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 26 NAPOLITANO, R. et al. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.37, n.5, p.534-537, 2011.
- 27 PARRA-CORDERO, M. et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first-trimester of pregnancy. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.41, n.5, p.538–544, 2013.
- 28 PLASENCIA, W. et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.30, n.5, p.742–749, 2007.

- 29 PLASENCIA, W. et al. Uterine artery doppler at 11+0 to 13+6 and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.32, n.2, p.138-146, 2008.
- 30 PODYMOW, T., AUGUST, P. AND SKUPSKI, D. Pathofisiology of Preeclampsia. In: KURJAK, A.; CHERVENAK, F. A. **Textbook of Perinatal Medicine**. 2nd Ed. London: CRC Press, 2006 p.904–911.
- 31 POON, L. C. et al. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. **Fetal Diagn Ther.** v.33 ,n.1, p.16-27, 2013.
- 32 POON, L.C. et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. **J. Hum. Hypertens.** v.24, n.2, p.104-110, 2010.
- 33 POON, L.C. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. **Ultrasound Obstet Gynecol.** v 34: 142–148, 2009.
- 34 KHONG, T.Y. et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.93, n.10, p.1049–1059, 1986.
- 35 REZENDE K. B. C.; BORNIA, R. B. G.; AMIM Jr, J. Prevalence of preeclampsia and perinatal complications. In: WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE, 13, 2014. Nice. **Poster...** França: Fetal Medicine Foundation, 2014.
- 36 ROBERGE, S. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Fetal Diagn. Ther.**, v.31, n.3, p.141–146, 2012.
- 37 SIBAI, B. M. Diagnosis and management of gestacional hypertension and pre-eclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v.102, n.1, p.181-192, 2003.
- 38 SIBAI, B.; DECKER, G.; KUPFERMINE, M. Pre-eclampsia. **Lancet**, v.365, n.9461, p.785-799, 2005.

- 39 STEEL, S. A.; PEARCE, J. M.; CHAMBERLAIN, G. Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation as a screening test for severe pre-eclampsia with intra-uterine growth retardation. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.28, n.4, p.279-287, 1988.
- 40 VELAUTHAR, L. et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. **Ultrasound Obstet.Gynecol.**, v.43, n.5, p.500–507, 2014.
- 41 WORLD HEALTH ORGANIZATION, Make Every Mother and Child Count, World Health Report, 2005, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2005
- 42 WORLD HEALTH ORGANIZATION.**WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**, 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2013.
- 43 WRIGHT, D. A competing risks model in early screening for preeclampsia. **Fetal Diagn Ther** v.32,p. 171-8, 2012.
- 44 WRIGHT, D. Competing risk models in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.213, n.1, p.62.e1-10, 2015.


TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS-INFORMAÇÃO

O **Programa de rastreio de primeiro trimestre** da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro inclui a participação de várias categorias profissionais e especialidades médicas. Sua participação não é obrigatória e você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

Inicialmente você receberá todos os esclarecimentos que desejar sobre o programa.

Será feita entrevista com perguntas sobre a sua saúde e suas gestações anteriores, seguida da verificação do seu peso e altura, da medida da pressão arterial e do exame de ultrassonografia com Doppler, por via abdominal e vaginal.

Estes exames já fazem parte da rotina do pré-natal, e não trazem riscos para a gravidez.

Após estas etapas, será liberado laudo padrão de ultrassonografia e os resultados serão digitados em programa de computador que calcula o risco para cada paciente e emite relatório que vai para seu prontuário. Este risco somente poderá ser calculado se o feto medir entre 45mm e 84 mm de comprimento

O benefício da sua participação neste estudo é definir se existe risco maior ou menor da gestante estar gerando feto com problemas genéticos, como a síndrome de Down, ou com problemas no coração. E também, de avaliar o risco aumentado para a pré-eclampsia (aumento da pressão arterial que aparece na segunda metade da gravidez), parto prematuro e recém nascido com baixo peso, nesta gestação. Em caso de risco aumentado, novos exames serão indicados para o diagnóstico das síndromes genéticas e da pré-eclampsia.

As informações obtidas através desse programa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você pode tirar suas dúvidas sobre o programa e sua participação, agora ou a qualquer momento, com o médico do pré-natal ou do setor da ultrassonografia.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação no programa e:

() **Concordo em participar** () **Não concordo em participar**

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 201__

Nome da Paciente: _____ Registro _____

Assinatura da Paciente

Assinatura do Responsável

Assinatura e carimbo do médico

Em caso de recusa da paciente a participar do programa:

Testemunha: _____

MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 668.366

digitação e parágrafos (desproporção no tamanho dos parágrafos), além da inclusão de referências bibliográficas ao longo do texto. Os objetivos também foram revistos e, a metodologia foi ampliada e referenciada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora descreve que será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas a privacidade da gestante, e anexa um termo de responsabilidade, no qual solicita a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O texto está adequado.

Recomendações:

Não há recomendações, pois, após a revisão do projeto pela pesquisadora, o mesmo atende aos princípios éticos previstos na resolução 466/2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado pelo relator

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aceito pelo colegiado

RIO DE JANEIRO, 30 de Maio de 2014

Assinado por:
Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1556-9747 **Fax:** (21)1205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br; ivobasilio@me.ufrj.br