

Centralização cerebral materna na pré-eclâmpsia: revisão sistemática

Maternal cerebral centralization in pre-eclampsia: systematic review

Glauceire Marquez Franco¹
 Cynthia Roberta Torres Barros²
 Larissa Rocha Reis²
 Majda Mahmud Ahmod Roteli²
 Marianne de Oliveira Falco³
 Carolina Rodrigues de Mendonça⁴
 Waldemar Naves do Amaral⁵

Palavras-chave

Ultrassonografia
 Ultrassonografia Doppler
 Artéria oftálmica
 Gravidez
 Pré-eclâmpsia

Keywords

Ultrasonography
 Ultrasonography, Doppler
 Ophthalmic artery
 Pregnancy
 Pre-eclampsia

Resumo

A pré-eclâmpsia é uma doença de alta morbimortalidade com grande impacto na saúde pública. Ainda não há métodos efetivos para seu rastreamento e também não foi elucidada a sua fisiopatologia. O objetivo do presente estudo foi analisar artigos na literatura que avaliaram a possibilidade do fenômeno de “centralização cerebral materna” por meio do Doppler da artéria oftálmica em gestantes normais e gestantes com pré-eclâmpsia. A revisão sistemática da literatura envolveu artigos indexados das bases de dados Medline via PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados entre 1989 a 2011. Por meio da estratégia de busca, localizaram-se 540 artigos, dos quais 505 foram obtidos na base de dados Medline e 35 na BVS. Selecionaram-se 16 artigos, sendo que 5 deles fazem referência a gestantes normais, 1 a gestante com pré-eclâmpsia e 10 comparam gestantes normais com pré-eclâmpsia. Em conclusão, os estudos encontrados indicam que gestantes com pré-eclâmpsia apresentam vasodilatação com hiperfluxo da artéria oftálmica, o que pode caracterizar um fenômeno de centralização cerebral materna.

Abstract

Pre-eclampsia is a high morbidity disease, with a significant impact in public health. There are no effective methods, as yet, to track this disease, and the pathophysiology has not yet been made clear. The objective of this study was to analyze articles found in the literature, evaluating the possibility of pregnant women presenting with the maternal cerebral centralization phenomenon, through Doppler imaging of the ophthalmic artery in women with normal pregnancy and those presenting with signs of pre-eclampsia. A systematic review of the literature involved articles found in the Medline (PubMed) database and in the *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS – Virtual Library on Health), published between 1989 and 2011. The search strategy employed by the author yielded 540 articles, of which 505 came from the Medline database and 35 from the BVS. Therefore, 16 articles were selected for this study, being 5 of them refer to normal pregnancies, 1 to pregnancies in which the woman presented with pre-eclampsia and 10 compared normal pregnancies with pregnant women presenting with pre-eclampsia. To sum up, the studies on this topic indicate that pregnant women exhibiting pre-eclampsia symptoms present with vasodilation with hyperflow in the ophthalmic artery, which can be characterized a maternal cerebral centralization phenomenon.

¹Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO); Preceptora da Residência em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Materno-Infantil – Goiânia (GO), Brasil.

²Residente em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Materno-Infantil – Goiânia (GO), Brasil.

³Nutricionista pela Universidade Federal de Goiás (UFGO); Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da UFGO – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Mestranda em Ciências da Saúde pela UFGO – Goiânia (GO), Brasil.

⁵Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFGO; Diretor Técnico do Laboratório de Fertilização *In Vitro* e Criopreservação de Embriões da Clínica Fértil – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Glauceire Marquez Franco – Rua 9-B, 223, apto 1.302 – Setor Oeste – CEP: 74110-120 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: glauceiremf@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A partir dos anos 1980, com o advento da doplervelocimetria colorida, foi possível o estudo detalhado dos vasos orbitais. Sua aplicação estendeu-se também à obstetrícia, principalmente em gestações de pacientes com vasculopatia¹⁻³ (B).

O estudo da artéria oftálmica permitiu o aprimoramento da técnica do exame, assim como o desenvolvimento de uma propedêutica não invasiva para a avaliação dos vasos cerebrais. Essa nova metodologia contribuiu para o entendimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia^{2,4-8} (B).

Na gestação normal, verificam-se vasodilatação e queda da resistência vascular periférica a partir da quinta semana⁹ (B). Na pré-eclâmpsia, maior responsável pela morbimortalidade materna e perinatal^{10,11} (B), observa-se constrição arteriolar generalizada. Na artéria oftálmica, no entanto, esse achado não foi obtido, mostrando vasodilatação ao invés do vasoespasm, esperado nesta patologia. A alteração se assemelha à hipóxia fetal, que prioriza órgãos nobres, promovendo, assim, o fenômeno de centralização⁹ (B).

Dessa forma, esta revisão sistemática teve como objetivo realizar um levantamento dos artigos publicados na literatura que referiam o Doppler da artéria oftálmica em mulheres grávidas normais e com pré-eclâmpsia, em que injúrias poderiam promover desvio circulatório para órgãos nobres, estabelecendo, desse modo, a possibilidade do fenômeno de centralização cerebral materna.

Métodos

A metodologia utilizada seguiu as recomendações para comunicação de estudos de revisão sistemática e metanálise descritas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement* por meio de protocolo de busca elaborado pelos autores e não registrado nas bases de dados específicas para revisão sistemática¹².

Os critérios de inclusão para selecionar os artigos foram: tipo de desenho de estudo (transversal, relato de caso e atualização), idioma do *abstract* (português, inglês e espanhol) e período de publicação (entre 1989 a 2011). A limitação da data inferior da busca se deve ao início da aplicação da doplervelocimetria colorida na obstetrícia.

Os critérios de exclusão foram: artigos publicados anteriormente ao ano de 1989, artigos que não contemplavam os temas em associação, artigos de tese de mestrado ou doutorado ou ainda idiomas que não estejam contidos nos critérios de inclusão.

A revisão sistemática foi desenvolvida mediante busca ativa na base de dados Medline versão PubMed (<http://www.pubmed.gov>)

e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – <http://www.bireme.br>), referentes aos anos de 1989 a 2011, por meio da associação entre os seguintes descritores: *ultrasonography; ultrasonography, Doppler; pregnancy; hypertension, pregnancy-induced; eclampsia; HELLP Syndrome; pre-eclampsia; ophthalmic artery*. Para aumentar as possibilidades de combinação, acrescentaram-se os conectivos *or* e *and*. Os filtros *humans* e *all adults* foram empregados para ampliar a especificidade da pesquisa.

Após aplicação dos critérios de inclusão, os artigos foram analisados e avaliados quanto aos seguintes aspectos: tipo de população, tamanho amostral, qualidade da aferição do desfecho, período de acompanhamento, idade gestacional, índices velocimétricos (índice de resistência, de pulsatilidade, *peak ratio*, relação sístole/diástole, picos de velocidade sistólica e diastólica, diferença dos índices entre os olhos direito e esquerdo, diferença intra e interobservador).

A localização e escolha dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores, de maneira independente, para evitar viés de seleção. Nos casos em que os pesquisadores não conseguiram estabelecer se o artigo seria incluído ou não, um terceiro tomou essa decisão.

Resultados

Mediante estratégia de busca, localizaram-se 540 artigos, 505 deles obtidos na base de dados Medline e 35 na BVS. Cruzando os artigos, obtiveram-se 15 duplicados. Destes, foram excluídos 503, por apresentarem temas correlacionados, mas não específicos da linha de pesquisa, 2 dissertações de doutorado, 2 atualizações, 2 artigos não disponíveis na íntegra, 2 em polonês e 1 em chinês (Figura 1). Dessa forma, 16 artigos se enquadraram no tema (Tabela 1).

Dos selecionados, cinco fazem referência a gestantes normais, um a gestante com pré-eclâmpsia e dez comparam gestantes normais com gestantes com pré-eclâmpsia (Tabelas 2 e 3).

Gestantes normais

Mackenzie et al.¹³ avaliaram a pressão arterial média (PAM), a pressão ocular e os índices doplervelocimétricos — índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e relação sístole/diástole (S/D) — das artérias oftálmica e central da retina em 126 gestantes normais, correlacionando esses índices com a idade gestacional. Os autores verificaram que o IR e a S/D da artéria oftálmica apresentaram correlação negativa com a idade gestacional, com $p < 0,001$ (B).

Com o objetivo de avaliar o IP e a velocidade média da artéria oftálmica entre gestantes normotensas com fetos pequenos e gestantes normotensas com fetos adequados para a idade gestacional,

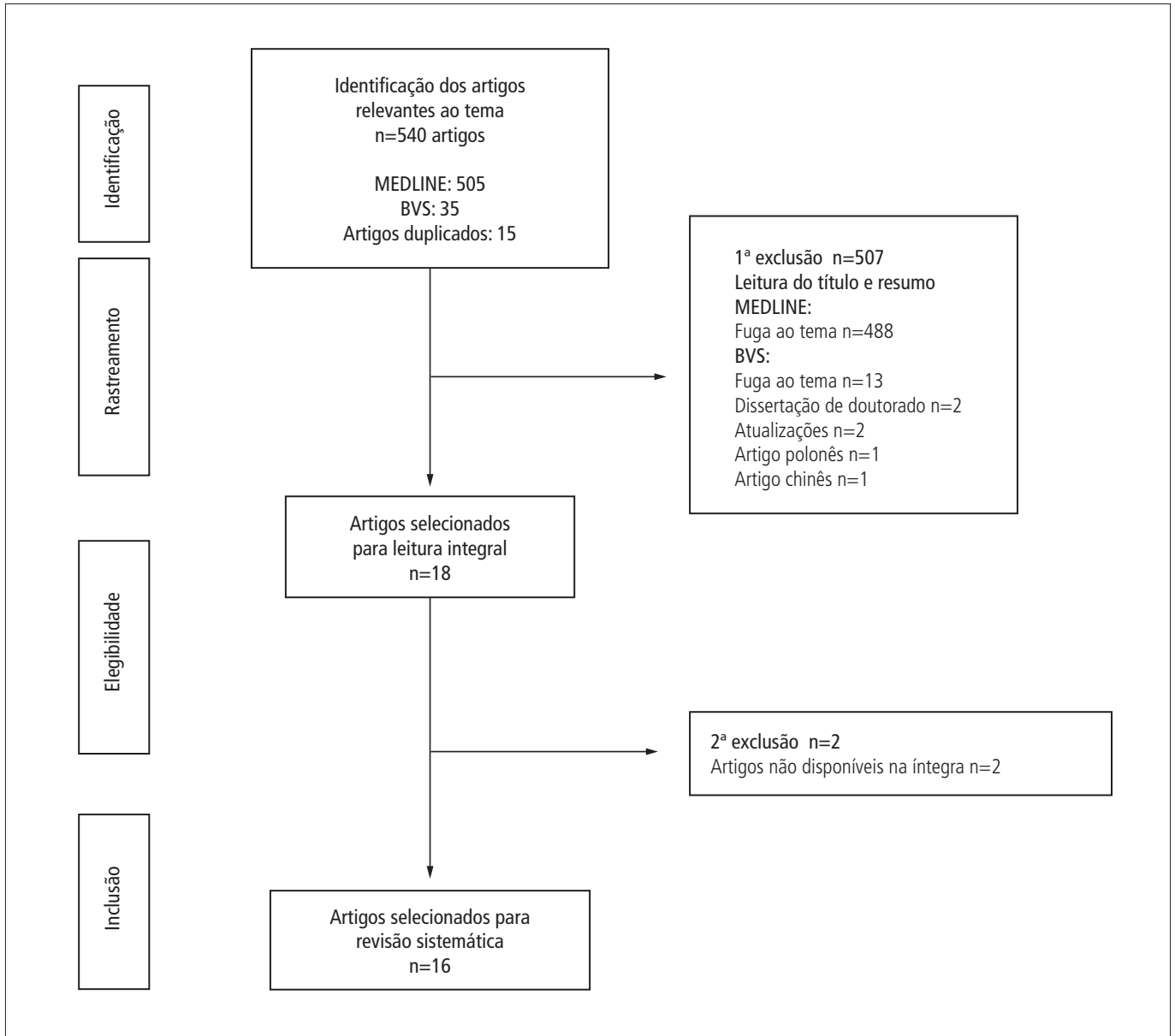


Figura 1 - Diagrama do fluxo de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão dos estudos para revisão sistemática.

Hata et al.¹⁴ estudaram 13 gestantes no primeiro grupo e 16 no segundo, todas com idade gestacional acima de 34 semanas. Os valores encontrados para o índice de pulsatilidade no grupo de gestantes com fetos pequenos foram significativamente menores ($IP=2,04\pm 0,39$ versus $2,87\pm 0,64$). Os autores concluíram que nas gestantes normotensas com fetos pequenos a resistência na circulação orbital é reduzida (B).

Em estudo transversal, com 51 gestantes normotensas entre a 20ª e a 38ª semanas de gestação, não foram encontradas alterações estatísticas significativas dos índices doplervelocimétricos das artérias oftálmicas ($IP=1,83$; $IR=0,78$; pico de velocidade sistólica – $PSV=34,20$; pico de velocidade diastólica – $PVD=6,80$ e razão entre picos de velocidade – $RPV=0,48$) ao longo da

gestação. Ainda neste grupo, foram avaliados os mesmos índices entre os olhos direito e esquerdo, concluindo-se que é factível a análise unilateral⁴ (B).

Carneiro et al.¹⁵, por meio de um estudo transversal com 276 gestantes normais com idade gestacional entre 20 e 39 semanas, avaliaram os seguintes índices doplervelocimétricos: IR , IP , PSV , PVD , e *peak ratio* (PR). O objetivo deste estudo foi estabelecer os parâmetros dos referidos índices ao longo de uma gestação normal, analisar a existência de correlação entre os valores obtidos com a idade gestacional, e verificar possível variabilidade intraobservador. O autor considerou o coeficiente de correlação intraobservador significativo. Os índices encontrados não apresentaram correlação significativa com a idade

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão

Pacientes	Autor	Periódico	Ano	Local	Tipo de estudo	Evidência
Gestantes normais	Mackenzi et al. ¹³	J Ultrasound Med	1995	Canadá	transversal	B
	Hata et al. ¹⁴	Ultrasound Obstet Gynecol	1998	Japão	transversal	B
	Diniz et al. ⁴	Rev Bras Ginecol Obstet	2005	Brasil	transversal	B
	Carneiro et al. ¹⁵	Int J Gynaecol Obstet	2008	Brasil	transversal	B
	Oliveira et al. ¹⁶	J Ultrasound Med	2009	Brasil	transversal	B
Gestantes com pré-eclâmpsia	Barbosa et al. ⁷	Hypertension	2010	Brasil	transversal	B
	Hata et al. ¹	Lancet	1992	Japão	transversal	B
	Hata et al. ¹⁰	Gynecol Obstet Invest	1995	Japão	transversal	B
Gestantes normais X gestantes com pré-eclâmpsia	Hata et al. ²	Am J Obstet Gynecol	1997	Japão	transversal	B
	Belfort et al. ¹⁷	Am J Obstet Gynecol	1999	Estados Unidos	transversal	B
	Ohno et al. ⁸	Obstet Gynecol	1999	Japão	transversal	B
	Nakatsuka et al. ³	J Ultrasound Med	2002	Japão	caso-controle	B
	Takata et al. ⁹	Obstet Gynecol	2002	Japão	transversal	B
	Ayaz et al. ¹⁸	Eur J Radiol	2003	Turquia	transversal	B
	Diniz et al. ¹¹	Int J Gynaecol Obstet	2008	Brasil	transversal	B

gestacional. Esta pesquisa estabeleceu valores de referência para as medidas supracitadas ao longo da gestação (B).

Duzentas e oitenta e nove gestantes normais com idade gestacional entre 20 e 40 semanas foram avaliadas com o objetivo de verificar os índices doplerfluxométricos da artéria oftálmica com a reprodutibilidade intraobservadores e comparar as medidas obtidas entre os olhos direito e esquerdo. Os autores concluíram que a análise unilateral destes índices pode ser usada. O IR e IP diminuíram com o avançar da idade gestacional. Quanto ao PR, não houve mudanças significativas durante a gestação¹⁶(B).

Gestantes com pré-eclâmpsia

Em um estudo, 112 pacientes com pré-eclâmpsia grave foram avaliadas com o objetivo de encontrar associação entre o IR da artéria oftálmica e a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). Esta síndrome foi definida como a presença de cefaleia e visão turva em pacientes com pré-eclâmpsia grave. Observou-se que as pacientes com pré-eclâmpsia grave e evidências clínicas de PRES apresentaram menor IR da artéria oftálmica ($<0,56$; $p<0,0001$). Concluiu-se que os dados sugerem que o índice de resistência da artéria oftálmica (OARI) é um biomarcador relevante da PRES na pré-eclâmpsia grave⁷(B).

Gestantes normais e gestantes com pré-eclâmpsia

Segundo Hata et al.¹(B) em seu primeiro estudo, avaliando as órbitas de 19 gestantes entre 16 e 40 semanas (17 normotensas e 2 com pré-eclâmpsia) e 8 não gestantes, não foram identificadas alterações nos índices doplervelocimétricos entre as não grávidas (IP=2,6; PVS=35,5; PVD=3,4) e as gestantes normotensas (IP=2,8; PVS=34,8; PVD=3,6). No entanto, houve diferença significativa quanto a esses índices em relação às ges-

tantes com pré-eclâmpsia (IP=2,2; PVS=59,9; PVD=10,0). Os autores concluíram que não foi registrada diferença dos índices entre os dois olhos e que na pré-eclâmpsia houve aumento das velocidades sistólica e diastólica e redução do IP.

Dando seguimento ao estudo, Hata et al.¹⁰(B) compararam os valores do IP da artéria oftálmica de gestantes normais com os de gestantes com pré-eclâmpsia. Analisaram gestantes após 32 semanas, sendo que 20 delas eram normais, 7 com pré-eclâmpsia leve e 2 com pré-eclâmpsia severa. Observaram que o IP em gestantes com pré-eclâmpsia leve (IP=1,58) foi significativamente menor que nas gestantes normais (IP=2,75). Nos dois casos de pré-eclâmpsia grave, o IP foi significativamente maior no estágio final (IP=2,44 e 1,86) da doença que no estágio inicial (IP=1,19 e 1,20), concluíram que a pré-eclâmpsia leve está associada à diminuição da resistência vascular da artéria oftálmica, o que, no entanto, não ocorreu na pré-eclâmpsia grave e ressaltaram que, em vista do pequeno número de gestantes com pré-eclâmpsia severa, estes dados devem ser considerados preliminares.

Hata et al.²(B) publicaram um estudo nesta mesma linha de pesquisa, em que comparam grávidas normotensas com grávidas com diferentes tipos de apresentação de hipertensão na gestação em relação ao IP da artéria oftálmica. A amostra foi composta por 17 pacientes normotensas não gestantes, 29 gestantes normotensas, 9 gestantes com pré-eclâmpsia leve, 6 com pré-eclâmpsia grave, 6 com hipertensão transitória da gestação e 9 com hipertensão crônica. Neste estudo, não houve mudança no IP associado à idade gestacional em gestantes normotensas. Nos grupos de pré-eclâmpsia leve e hipertensão crônica (IP=1,69±0,49), assim como com hipertensão crônica e hipertensão transitória, não houve diferença significativa no índice. Na pré-eclâmpsia leve (1,47±0,30) ele foi significativamente mais baixo que na

Tabela 2 - Valores dos índices dopplerfluxométricos em gestantes normais

Autores	n	IG (semanas)	Olho	Influência da IG sobre IR, IP e PR	Valores dos índices dopplerfluxométricos (média e desvio padrão)				PVS	PVD
					IR	IP	PR			
Oliveira et al. ¹⁶	289	20,0–40,0	D/E	sim (↓IR e IP com ↑IG) PR não se altera com ↑IG	-	-	-	-	-	-
Diniz et al. ¹¹	51	20,0–38,5	D/E	não	0,78±0,05	1,89±0,38	0,50±0,09	34,20	6,80	
Carneiro et al. ¹⁵	276	20,0–39,0	1 olho	não	(20)*0,67–0,91† (39)*0,71–0,77*	(20)*1,32–2,66† (39)*1,50–1,75*	(20)*0,33–0,62† (39)*0,45–0,66†	(20)*25,90–37,90† (39)*25,40–45,50†	(20)*10,57–20,30† (39)*12,70–24,70†	
Diniz et al. ⁴	51	20,0–38,5	D/E	não	0,78±0,05	1,89±0,38	0,499±0,092	34,20	6,80	
Barbosa et al. ⁷	36	>29,0		IR – sim (↓IR com ↑IG) IP – Não	(29 a 32)*0,73±0,02 (33 a 36)*0,68±0,04 (≥37)*0,70±0,04	(29 a 32)*1,39±0,40 (33 a 36)*1,15±0,22 (≥37)*1,20±0,15	-	-	-	
Ayaz et al. ¹⁸	30	>32,0	D	não avaliado	0,78±0,03	1,78±0,20	-	-	-	
Nakatsuka et al. ³	10	27,0	D/E	não avaliado	0,836±0,051	2,33±0,44	0,43±0,08	43,3±9,2	10,4±2,0	
Takata et al. ⁹	32	32,2±3,9	D/E	não avaliado	0,82±0,06	2,11±0,39	0,47±0,07	43,7±11,9	10,0±2,8	
Ohno et al. ⁸	118	20,0–41,0		sim (↓IP com ↑IG)	-	1,14±0,21	-	-	-	
Belfort et al. ¹⁷	24	35,0±4,0		não avaliado	0,72±0,08	-	-	-	-	
Hata et al. ¹⁴	13# 16#	>34,0			-	2,04±0,39 2,87±0,64	-	-	-	
Hata et al. ²	29	7,0–40,0		não	-	2,92±0,59	-	-	-	
Mackenzie et al. ¹³	126	20,0–40,0		IR – Sim (↓IR com ↑IG) IP – Não	(20-<24)*0,76±0,06 (24-<28)*0,77±0,04 (28-<32)*0,74±0,07 (32-<36)*0,72±0,06 (36-<40)*0,72±0,06	(20-<24)*1,92±0,35 (24-<28)*1,98±0,36 (28-<32)*1,9±0,53 (32-<36)*1,75±0,04 (36-<40)*1,81±0,46	-	-	-	
Hata et al. ¹⁰	20	>32,0	D/E	não avaliado	-	2,75±0,66	-	32,1±9,5	3,7±1,4	
Hata et al. ¹	17	16,0–40,0	D/E	não avaliado	-	2,80±0,85	-	-	-	

n: número de gestantes normais; IG: idade gestacional; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PR: peak ratio; PVS: pico de velocidade diastólica; PVD: pico de velocidade sistólica; D: direito; E: esquerdo.
*semanas de gestação; †quinto percentil; ‡gestantes normotensas com fetos adequados para a idade gestacional.

Tabela 3 - Valores dos índices doplefluxométricos em gestantes com pré-eclâmpsia

Autores	n	IG (semanas)	Olho	Influência da IG sobre IR, IP e PR	Valores dos índices doplefluxométricos (média e desvio padrão)			PVS (cm/s)	PVD (cm/s)
					IR	IP	PR		
Barbosa et al. ⁷	112	31,9±4,7(PRES-) 32,9±3,4(PRES+)	D	não avaliado	(PRES-)0,58±0,05 (PRES+)0,53±0,03	-	-	-	-
Diniz et al. ¹¹	20 PEL 20 PEG	32,7±2,3 31,8±4,4	D/E	não avaliado	0,64±0,07 0,64±0,13	1,16±0,25 1,00±0,29	0,81±0,09 0,84±0,08	34,35±6,43 41,02±6,20	11,92±3,71 16,07±4,47
Barbosa et al. ⁷	56 PEG	>29,0		não	(≤28)*0,55±0,05 (28 a 32)*0,56±0,05 (33 a 36)*0,55±0,04 (≥37)*0,57±0,50	(≤28)*0,78±0,12 (29 a 32)*0,78±0,90 (33 a 36)*0,78±0,08 (≥37)*0,86±0,13	-		
Ayaz et al. ¹⁸	27 PEL/M 3 PEG	>32,0	D	não avaliado	0,57±0,04 (1)0,75 (2)0,73 (3)0,68	0,91±0,10 1,49 1,52 1,36	-		
Nakatsuka et al. ³	10 PEG	27,0	D/E	não avaliado	0,74±0,06	1,67±0,47	0,83±0,09	50,90±7,70	14,10±1,90
Takata et al. ⁹	25 PEL 27 PEG	32,2±3,9	D/E	não avaliado	0,77±0,06 0,70±0,12	1,66±0,25 1,61±0,40	0,70±0,10 0,81±0,12	48,30±9,20 48,30±5,60	12,90±3,20 13,70±3,80
Ohno et al. ⁸	20 [†] 11 [†]	20,0–41,0		sim (1IP com 1IG)	- -	0,71±0,17 0,97±0,20	- -		
Belfort et al. ¹⁷	18	37,0±3,0		não avaliado	0,66±0,09	-	-	-	-
Hata et al. ²	9 PEL 6 PEG	7,0–40,0	D/E D/E	não não	- -	1,47±0,30 1,17±0,08	- -	- -	- -
Hata et al. ¹⁰	7 PEL 2 PEG	>32,0	D/E D/E	não avaliado	-	1,58±0,66 *1,86 ±2,44	-	49,00±11,80 40,20 [#] ±62	14,10±7,70 *7,40 ±7,70
Hata et al. ¹	2	16,0–40,0	D/E D-E	não avaliado	-	2,80±0,85	-	59,90	10,00

n: número de gestantes com pré-eclâmpsia; IG: idade gestacional; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PR: *peak ratio*; PVS: pico de velocidade sistólica; PVD: pico de velocidade diastólica; PRES: síndrome da encefalopatia posterior reversível; PEL: pré-eclâmpsia leve; PEG: pré-eclâmpsia grave; PEL/M: pré-eclâmpsia leve/moderada; D: direito; E: esquerdo.
semanas de gestação; [†]pré-eclâmpsia com manifestações oftalmológicas; [#]: pré-eclâmpsia sem manifestações oftalmológicas; ^{}caso 1 de pré-eclâmpsia grave; [†]caso 2 de pré-eclâmpsia grave.

hipertensão transitória (IP=1,89±0,27), sendo p<0,05. Na pré-eclâmpsia grave (IP=1,17±0,08) foi o menor entre os grupos estudados, ao passo que nas gestantes normotensas foi o maior (IP=2,92±0,59), com p<0,05. Conclui-se que o baixo índice de pulsatilidade na pré-eclâmpsia grave deve ser interpretado como uma vasodilatação nos vasos orbitais e que essas mudanças podem ser um indicativo de alterações similares em outros vasos do cérebro.

Os índices de resistência das artérias oftálmica, central da retina e cerebral média foram estudados em um grupo de 24 gestantes normais e 18 com pré-eclâmpsia¹⁷ (B). Os autores realizaram também uma análise separada do IR da artéria cerebral média e pressão arterial média de 79 gestantes com pré-eclâmpsia com e sem cefaleia, e compararam esses dados com os do grupo de gestantes normais. Observaram que nas gestantes normais houve queda do IR (r de Pearson das: a. oftálmica=-0,33; a. central da retina=-0,43 e artéria cerebral média – ACM=-0,30) nos vasos associado ao aumento da pressão arterial. Nas pacientes com pré-eclâmpsia, a alta da pressão arterial esteve associada à elevação do IR nos vasos orbitais (r de Pearson das: a. oftálmica=0,54; a. central da retina=0,65) e à diminuição do IR na artéria cerebral média (r de Pearson da ACM=-0,30). Esses dados foram significativos para as

artérias oftálmica e central da retina (p=0,001), no entanto não tiveram significância para a artéria cerebral média (p=0,800). O IR da artéria cerebral média teve correlação negativa (r=-0,34) com a pressão arterial média nas gestantes com pré-eclâmpsia e cefaleia, e positiva (r=0,23) nas gestantes com pré-eclâmpsia sem cefaleia (p<0,001). Nas com pré-eclâmpsia, o IR da artéria cerebral média em quem tinha cefaleia parece não se alterar com o aumento da pressão arterial. Essa correlação não foi observada nas gestantes sem cefaleia. O fato pode indicar falha na capacidade de autorregulação na artéria cerebral média na presença de cefaleia. A alteração do índice de resistência da artéria oftálmica e da artéria central da retina pode representar um vasoespasm nos vasos de pequeno calibre, o que não foi observado em gestantes com pré-eclâmpsia e cefaleia¹⁷ (B).

Ohno et al.⁸ (B) publicaram um estudo no qual compararam o IP de 118 grávidas normotensas com 20 grávidas com pré-eclâmpsia sem sintomas visuais e 11 com pré-eclâmpsia com fotofobia e edema de retina. O IP nas pacientes com pré-eclâmpsia com fotofobia e edema de retina (0,71±0,17, p<0,01) foi o menor entre os três grupos. Nas pacientes normotensas, foram encontrados os maiores índices (1,41±0,21, p<0,01). O índice mostrou correlação negativa significativa com a idade

gestacional ($y = -0,01x + 1,84$; $r = -0,41$; $p < 0,01$), o que pode ser causado pela diminuição da resistência vascular durante a gestação. Observou-se, também, elevada média da velocidade da artéria oftálmica nas gestantes normais ($0,19 \pm 0,05$ m/s, $p < 0,01$); porém entre os grupos de pré-eclâmpsia não houve diferença significativa. Os autores concluíram que as mulheres com pré-eclâmpsia, especialmente as com fotofobia, têm vasodilatação vascular orbital ou hiperperfusão, ou ambas.

Desejando verificar a ação de uma droga vasodilatadora (dinitrato de isossorbida transdérmico), foram analisados os índices doplervelocimétricos da artéria oftálmica em dez gestantes com pré-eclâmpsia grave e em dez gestantes normais. Observou-se que o IR e o IP nas gestantes com pré-eclâmpsia grave foram significativamente mais baixos, e os valores de PVD, PR e o pico de velocidade média (PVM) se mostraram elevados nestas pacientes. Após o uso da droga, houve redução significativa do PVD ($p < 0,05$) e PR ($p < 0,01$), ao passo que o mesmo não foi observado nos outros índices. Segundo os autores, a circulação orbital encontra-se alterada em pacientes com pré-eclâmpsia grave e o uso da medicação vasodilatadora modificou esta relação. Além disso, o índice mais sensível para analisar a circulação orbital é o PR³ (B).

Um estudo realizado com 32 gestantes normais, 15 normotensas sem e com restrição do crescimento fetal, 25 com pré-eclâmpsia leve e 27 com pré-eclâmpsia grave, com o objetivo de avaliar as características da disfunção endotelial em vários graus de pré-eclâmpsia, associou a análise doplervelocimétrica das artérias uterinas e artérias oftálmicas e a medição fluxo-mediada da artéria braquial. A circulação dos vasos avaliados estava alterada na pré-eclâmpsia entre as gestantes normotensas com o crescimento intrauterino restrito (CIUR), e em gestantes normais não foi verificada nenhuma diferença significativa. O IP foi três vezes maior nas gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes com CIUR. O PR da artéria oftálmica das gestantes com pré-eclâmpsia foi significativamente maior do que o das gestantes normotensas. A vasodilatação fluxo mediada na artéria braquial de gestantes com pré-eclâmpsia e com CIUR foi significativamente menor do que nas com pré-eclâmpsia sem CIUR. Entre as que tinham pré-eclâmpsia, o aumento do IR na artéria uterina e a vasodilatação fluxo mediada reduzida teve forte correlação com CIUR. A elevação do PR era dependente de hipertensão com ou sem CIUR. O autor conclui que a avaliação das artérias uterinas, da artéria oftálmica por meio do Doppler e artéria braquial, mediante a dilatação fluxo mediada, ajuda a diferenciar o grau e a gravidade da pré-eclâmpsia⁹ (B).

Avaliação do IR e do IP da artéria oftálmica em 30 gestantes com pré-eclâmpsia leve-moderada, em comparação com 30 nor-

motensas com idades gestacionais equivalentes, mostrou que nas gestantes com pré-eclâmpsia leve-moderada, o IR (0,57) e o IP (0,91) foram significativamente menores em comparação com as gestantes normotensas (IP = 1,78; IR = 0,78). As diferenças de valores entre os grupos foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Dentre as pacientes com pré-eclâmpsia leve-moderada, três evoluíram para a forma grave da doença, constatando-se aumento do IP e do IR da artéria oftálmica. Neste estudo, demonstrou-se a presença de alterações hemodinâmicas nas pacientes com pré-eclâmpsia leve-moderada, o que não foi evidenciado em grávidas normotensas. O autor correlaciona o aumento do IR nas gestantes com pré-eclâmpsia leve-moderada, evoluindo para a forma grave da doença à hipótese de ocorrer vasodilatação no estágio inicial da doença e vasoespasmo no final¹⁸ (B).

Em 2008, Diniz et al.¹¹ (B) realizaram um estudo comparando os índices da artéria oftálmica (IR, IP, PVD, PVS, PV e PR) de 20 gestantes com pré-eclâmpsia leve, 20 com pré-eclâmpsia grave e 51 saudáveis. Foram observados resultados estatisticamente significativos para os índices PR, PVS e PVD ($p = 0,0009$; $p = 0,0020$ e $p = 0,0001$, respectivamente), quando comparavam pré-eclâmpsia leve e grave. As diferenças estatísticas também foram observadas quando um dos grupos de comparação era de gestantes saudáveis. Verificou-se ainda que, quando a pré-eclâmpsia torna-se grave, há elevação dos fluxos diastólico-sistólicos. Os autores concluíram que na pré-eclâmpsia grave, em comparação com a pré-eclâmpsia leve e em gestantes normais, há redução da impedância vascular cerebral com hiperperfusão cerebral.

Discussão

O estudo dos vasos orbitais por meio da doplervelocimetria teve seu início no final dos anos 1980. Inicialmente essa avaliação se restringiu ao acompanhamento de doenças orbitais, com análise do fluxo das veias e artérias orbitais em pacientes com e sem doenças oftalmológicas¹⁹ (B).

A doplervelocimetria e a ultrassonografia são exames complementares que evoluíram com rapidez, melhorando, assim, a sua acurácia e reprodutibilidade. São exames não invasivos e de baixo custo, considerados fundamentais no acompanhamento das pacientes gestantes e na avaliação da vitalidade fetal⁷ (B).

Em 1992, um estudo pioneiro avaliou a circulação orbital de gestantes normais e com pré-eclâmpsia¹ (B) e concluiu que não havia diferenças nos índices doplerfluxométricos entre os olhos direito e esquerdo.

Nos anos subsequentes, outros autores contemplaram os mesmos resultados^{3,10,11,16} (B). Esta observação é importante para a prática diária, visto que o exame é mais rápido e oferece menos

incômodo para a paciente^{1,4} (B). Para garantir a reprodutibilidade entre examinadores diferentes, é importante haver padronização prévia da técnica de exame¹⁵ (B).

Autores que compararam gestantes normais e com pré-eclâmpsia observaram que houve redução da impedância vascular orbital com hiperperusão orbital nas gestantes com pré-eclâmpsia grave em comparação com as pacientes com pré-eclâmpsia leve e gestantes normais, demonstrada por elevação do PR, PVS, PVD e redução do IR e IP^{1-3,8-11,17,18} (B). Estudos cujos resultados foram diferentes destes provavelmente empregaram uma amostra pequena^{10,18} (B). Hata et al.¹ (B) sugerem que a doplervelocimetria é um método útil para a análise da circulação periférica da gestante e o monitoramento dos efeitos do tratamento de pacientes com pré-eclâmpsia.

O PR foi analisado em diversos estudos^{3,4,9,11,15} (B). Este índice mostrou ser um indicador sensível para avaliar alterações da circulação orbital associadas aos distúrbios hipertensivos da gestação. Os autores observaram que o *peak ratio* é sempre elevado em pacientes com pré-eclâmpsia, o que representa vasodilatação e hiperfluxo no território da artéria oftálmica^{3,4,9,11,15} (B).

Na avaliação do IP, dois estudos tiveram resultados discordantes^{8,13} (B). Segundo Mackenzie et al.¹³ (B), o IP manteve-se inalterado no segundo e terceiro trimestres da gestação (B).

Entretanto, Ohno et al.⁸ (B) encontraram correlação negativa entre o IP e a idade gestacional.

Quanto ao IR da artéria oftálmica, alguns estudos associaram a sua diminuição com o aumento da idade gestacional^{7,13,16} (B). Nas gestantes com pré-eclâmpsia, o índice é menor que nas gestantes normais^{4,7} (B).

Esta revisão destaca a necessidade de mais estudos com ensaio clínico controlado e randomizado para melhor compreender a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e estabelecer pontos de corte para os índices doplervelocimétricos. Compreender este fenômeno contribuirá para a redução da morbimortalidade da doença hipertensiva da gestação.

Conclusões

Os resultados da revisão sistemática permitem concluir que as gestantes com pré-eclâmpsia apresentaram diminuição da resistência vascular com aumento de fluxo da artéria oftálmica, o que poderia se caracterizar como um fenômeno de “centralização cerebral materna”, semelhante ao que ocorre no feto. Os índices doplervelocimétricos das artérias oftálmicas constituem um método indireto para análise da circulação cerebral e podem servir como diagnóstico e monitoramento das pacientes com pré-eclâmpsia.

Leituras suplementares

- Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992;340(8812):182-3.
- 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(1):174-8.
- Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med*. 2002;21(3):309-13.
- Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Doplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):168-73.
- Belfort MA, Saade GR. Oxygen delivery and consumption in critically ill pregnant patients: association with ophthalmic artery diastolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):211-7.
- Belfort M, Saade G, Yared M, Cruz A, Lang A, Kramer W, et al. Cerebrovascular resistance in preeclampsia: the middle cerebral artery distribution responds differently than other regions of the brain. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:382.
- Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010;55(1):189-93.
- Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Aril Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):361-3.
- Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):931-9.
- Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;40(1):32-5.
- Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):216-20.
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39(2):91-2.
- Mackenzie F, De Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. *J Ultrasound Med*. 1995;14(9):643-7.
- Hata T, Miyazaki K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(5):328-31.
- Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):211-5.
- de Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):563-9.
- Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):601-7.
- Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol*. 2003;46(3):244-9.
- Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology*. 1989;173(2):511-6.