Doppler hepático na pré-eclâmpsia e na síndrome HELLP

Doppler ultrasonography of the liver in pre-eclampsia and HELLP syndrome

Mônica Gomes de Almeida[1]
Fernanda Campos da Silva[2]
Eugênio Pacelli de Queiroz Ayres[3]
Vitor Menezes Marques[4]
Paulo Marinho[5]
Renato Augusto Moreira de Sá[6]

Palavras-chave
Pré-eclâmpsia
Síndrome HELLP
Circulação hepática
Sistema porta
Artéria hepática
Ultrassonografia Doppler

Keywords
Pre-eclampsia
HELLP Syndrome
Liver circulation
Portal system
Hepatic artery
Ultrasonography, Doppler

Resumo O fígado está entre os múltiplos órgãos que podem ser afetados na pré-eclâmpsia, e a função hepática pode ser gravemente prejudicada na síndrome HELLP. A ultrassonografia com Doppler constitui um método não invasivo que pode ser usado para o estudo da circulação hepática durante a gravidez. Com o objetivo de apresentar as evidências científicas disponíveis sobre as alterações do fluxo hepático na gravidez, foi realizada pesquisa da literatura mundial por meio das bases de dados MEDLINE/PubMed e LILACS. Em estudos de Dopplerfluxometria e Dopplervelocimetria, isoladamente ou associados ao eletrocardiograma e cardiografia por impedância, foram observadas alterações na circulação hepática durante a gravidez complicada por pré-eclâmpsia e síndrome HELLP. Entre os desafios para a pesquisa nesse campo destacamos a necessidade de aperfeiçoamento da técnica de exame, o estabelecimento de curvas de normalidade para as gestantes brasileiras, de indicadores de agravamento da pré-eclâmpsia e a aplicação potencial do método para o estudo da hipertensão crônica na gravidez.

Abstract The liver is among multiple organs that may be affected in pre-eclampsia, and liver function can be impaired in HELLP syndrome. Doppler ultrasonography of the liver provides a noninvasive method to study liver circulation during pregnancy. This paper reviews scientific evidence available in MEDLINE/Pubmed and LILACS databases. Doppler studies on hepatic blood flow, flow velocities and vascular resistance indices, isolated or combined with Doppler-electrocardiography and impedance cardiography, observed changes in pregnancies complicated by pre-eclampsia and HELLP syndrome. Challenges to this research topic include improvements in Doppler examination techniques, establishment of normal values for Brazilian pregnant women, predictors for severe pre-eclampsia and potential use of hepatic Doppler use in chronic hypertension as well.

Trabalho realizado no Curso de Especialização em Medicina Fetal da Universidade Estácio de Sá/Clínica Perinatal – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[1]Médica do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.
[2]Professora Adjunta de Obstetrícia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[3]Diretor da Unidade de Estudos Ecográficos do Rio de Janeiro (UNISOM). Presidente da Federada do Estado do Rio de Janeiro da Sociedade Brasileira de Ultrassonografia – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[4]Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia. Médico radiologista do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[5]Professor de Obstetrícia da UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[6]Pesquisador em Medicina Fetal de Pesquisa Clínica do Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Endereço para correspondência: Mônica Gomes de Almeida – Rua Doutor Herotides de Oliveira, 97 – Niterói – CEP: 24230-230 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: almeidamonica362@gmail.com
Conflito de interesses: não há.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde estima que um quarto das mortes maternas na América Latina estejam associadas à doença hipertensiva na gravidez. Dentre os distúrbios hipertensivos, pré-eclâmpsia e eclampsia têm o maior impacto sobre a morbimortalidade materna e neonatal[1]. No Brasil, nos anos de 2012 e 2013, a hipertensão foi a principal causa de óbito materno, correspondendo a 20% do total de mortes[2].

Pré-eclâmpsia é definida como um distúrbio hipertensivo específico da gravidez, caracterizado pelo aparecimento de hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial ≥140/90 mmHg) e proteinúria, a partir da 20ª semana de gestação, em mulheres previamente normotensas. Eclâmpsia corresponde à pré-eclâmpsia complicada por convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas[3]. Sinais e sintomas que evidenciam comprometimento de múltiplos órgãos e doença avançada incluem os pródromos de eclâmpsia (cefaleia, distúrbios visuais), oligúria, convulsão (eclâmpsia), creatinina sérica elevada, restrição do crescimento fetal, edema pulmonar e sinais de síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia). Atualmente a predição de evolução desfavorável da pré-eclâmpsia é baseada no monitoramento dos níveis tensionais, que quando iguais ou superiores a 160/110 mmHg indicam doença grave[4]. Há uma carência de outros indicadores que possam antecipar a evolução da pré-eclâmpsia para formas graves da doença.

O fígado está entre os múltiplos órgãos que podem ser afetados pela disfunção endotelial, vasoespasmo e isquemia que ocorrem na pré-eclâmpsia. A função hepática pode ser gravemente prejudicada, especialmente se houver desenvolvimento da síndrome HELLP, que pode ser assintomática ou cursar com dor no quadrante superior do abdome, náusea e vômito e evoluir para complicações, tais como descolamento de placenta, insuficiência renal aguda, hematoma hepático, rotura hepática, morte fetal e materna. Hipertensão e proteinúria são observadas em até 85% dos casos[5].

A ultrassonografia com Doppler constitui um método não invasivo que pode ser usado para o estudo da circulação hepática durante a gravidez. O fígado tem dupla vascularização, uma de origem venosa dominante e uma arterial menor. A veia porta traz 75 a 80% do sangue para o fígado, e o sangue desse vaso contém 40% mais oxigênio do que o sangue venoso que retorna ao coração pelo circuito sistêmico. A artéria hepática supre 20 a 25% do fluxo total do fígado, e esse sangue se mistura completamente com o sangue proveniente da veia porta nos sinusoides hepáticos, após o qual deixa o fígado através das veias hepáticas. Essa mistura de sangue arterial e venoso faz da circulação hepática única no fenômeno da interação entre duas circulações[6].

A presente revisão tem como objetivo apresentar as evidências científicas disponíveis sobre as alterações do fluxo hepático na gravidez que podem estar relacionadas à pré-eclâmpsia e ao desenvolvimento da síndrome HELLP.

Metodologia

A pesquisa da literatura mundial por meio das bases de dados MEDLINE/PubMed e LILACS foi realizada usando como descritores os termos "*pre-eclampsia*", "*HELLP syndrome*", "*liver circulation*", "*hepatic artery*", "*portal system*" e "*ultrasonography*, *Doppler*". Foram encontrados 275 textos, dos quais 11 foram selecionados para revisão. Outros três artigos foram selecionados a partir das referências bibliográficas dos trabalhos obtidos nas bases de dados. Os artigos foram classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. Não houve critérios de exclusão de artigos quanto ao desenho do estudo, tendo em vista o pequeno número de publicações sobre o tema. A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre 1990 e 2015, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. A última atualização nas bases de dados foi realizada em julho de 2015.

Discussão

A gravidez cursa com adaptações no organismo materno, com o objetivo de atender ao aumento da demanda metabólica e assegurar circulação uteroplacentária adequada para o crescimento e o desenvolvimento fetais. Entre as adaptações importantes do sistema cardiovascular estão: vasodilatação sistêmica, com redução de 35 a 45% da resistência vascular periférica, aumento da distensibilidade vascular, aumento do débito cardíaco em até 45% e aumento do volume sanguíneo total, estimado em 45%[7] (B). Aproximadamente dois terços do fluxo sanguíneo esplâncnico retornam ao fígado através da veia porta. O leito esplâncnico tem grande importância na redistribuição vascular em resposta ao estresse hemodinâmico em geral. O fluxo sanguíneo esplâncnico aumenta precocemente na gravidez, e atinge nível máximo no final do segundo trimestre. Esse fato indica que a perda de reatividade venosa hormonalmente induzida, observada na circulação periférica, também ocorra no leito esplâncnico[8] (B). As veias esplâncnicas são as mais complacentes do corpo humano, e contém 25% do volume sanguíneo total, sendo a maior parte alocada no fígado. O aumento da capacidade do sistema venoso durante a gravidez amplia seu potencial para influenciar o débito

cardíaco, o que é particularmente importante no terceiro trimestre, quando o impacto de flutuações na circulação uteroplacentária sobre a função cardiovascular materna é mais significativo[9] (B). Na gravidez, o fluxo venoso portal e o fluxo hepático total aumentam em 150 e 160%, respectivamente, e o maior determinante desse aumento é o fluxo venoso portal, enquanto o fluxo na artéria hepática permanece praticamente inalterado[10,11] (B).

Estudos em animais sobre a relação entre a circulação venosa portal e o fluxo hepático arterial demonstraram padrões diferentes de resposta, sugerindo que cada um desses dois territórios tenham mecanismos regulatórios independentes[12] (D).

No que se refere ao estudo da circulação hepática na gravidez não complicada e complicada por pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, há diferentes abordagens, com estudos sobre Dopplerfluxometria, Dopplervelocimetria, e Dopplervelocimetria combinada com outros métodos.

Duas pesquisas sobre Dopplerfluxometria hepática na pré-eclâmpsia e na síndrome HELLP confirmam em parte a hipótese de que o fluxo nesses dois vasos tenham mecanismos regulatórios distintos[11,13] (B). A primeira comparou Dopplerfluxometria da veia porta e da artéria hepática no momento da internação hospitalar entre 60 gestantes saudáveis e 58 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave. Desse último grupo, nove gestantes desenvolveram síndrome HELLP entre dois e quatro dias após a internação. No grupo de gestantes com pré-eclâmpsia grave, o fluxo venoso portal foi reduzido para aproximadamente 70% do grupo controle, mas o fluxo da artéria hepática foi aumentado em 30%, de forma que não houve diferença no fluxo hepático total (fluxo da veia porta somado ao fluxo da artéria hepática) em relação ao grupo controle. Já no subgrupo de gestantes que desenvolveram síndrome HELLP, tanto o fluxo portal quanto o fluxo da artéria hepática foram reduzidos para 30 e 70%, respectivamente. Como resultado, o fluxo hepático total foi reduzido para 40% do grupo controle. Os autores ressaltam o fato de que a redução do fluxo hepático total precedeu a instalação da síndrome HELLP[11] (B). A segunda pesquisa comparou a Dopplerfluxometria hepática de 20 gestantes com síndrome HELLP e 20 gestantes saudáveis e encontrou resultados similares: o fluxo sanguíneo na artéria hepática nas gestantes com síndrome HELLP foi reduzido para 30%, o da veia porta para 45% e o fluxo sanguíneo total para 40% em relação ao grupo controle[13] (B).

Nos estudos de Dopplervelocimetria, a análise espectral da artéria hepática comum, em condições normais, mostra um padrão pulsátil de baixa resistência. Os índices de pulsatilidade (IP) e de resistência (IR) representam uma medida indireta da pressão de perfusão e da resistência vascular intrahepáticas. O IR esperado para indivíduos em geral, em jejum, situa-se entre 0,55 e 0,7 e os valores de IP devem estar abaixo de 1,5. O aumento da resistência não é específico de doença hepática e pode ocorrer, por exemplo, quando o exame é realizado no período pós-prandial e na doença microvascular distal difusa[14] (B). A velocimetria da artéria hepática foi comparada entre 40 mulheres não grávidas e 30 gestantes saudáveis no primeiro trimestre, 82 no segundo e 82 no terceiro trimestre da gestação e 30 mulheres no pós-parto. Os valores de IP e de IR situaram-se dentro da faixa de normalidade para indivíduos em geral. Houve redução significativa do IP e do IR no terceiro trimestre, quando comparados a não grávidas e a gestantes no primeiro e no segundo trimestres. Essa redução foi relacionada à vasodilatação arterial sistêmica que ocorre fisiologicamente na gravidez. Os autores ressaltam as dificuldades técnicas para obtenção de amostras para medida do fluxo hepático total e apontam a medida da velocimetria da artéria hepática como alternativa para monitorar alterações vasculares no fígado[15] (B). Outra pesquisa comparou dados de sujeitos entre 24 e 36 semanas de gestação. O IP da artéria hepática comum de gestantes saudáveis foi em média 1,17. Nas gestantes com pré-eclâmpsia o IP foi, em média, 1,63, na síndrome HELLP 1,83 e na síndrome HELLP sem proteinúria 1,58. Houve diferença estatística entre as gestantes sem complicações e os três grupos relacionados à pré-eclâmpsia/síndrome HELLP. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos com pré-eclâmpsia e síndrome HELLP. Nesse estudo, que incluiu 37 gestantes saudáveis, 11 com pré-eclâmpsia, 13 com síndrome HELLP e 7 com síndrome HELLP sem proteinúria, não foi possível estabelecer relação entre o IP da artéria hepática e as seguintes variáveis: enzimas hepáticas séricas, ácido úrico, lactato desidrogenase (LDH), contagem de plaquetas e níveis de pressão arterial. Em função dos resultados, os autores inferem que, isoladamente, o aumento da resistência arterial não tenha papel relevante no desenvolvimento da síndrome HELLP[16] (B).

No que se refere ao perfil de onda nas veias hepáticas, em condições fisiológicas há componentes anterógrados e retrógrados, que correspondem à transmissão da variação da pressão no átrio direito durante o ciclo cardíaco, constituindo um padrão trifásico. Durante a gestação não complicada, o padrão trifásico tende a ser substituído por perfil de onda bifásico ou monofásico. Tal fato pode ser decorrente da pressão exercida pelo útero e das alterações no débito cardíaco. Os autores chamam atenção para a grande variabilidade fisiológica dos padrões de fluxo

venoso hepático, sendo encontrados perfis de onda trifásicos, bifásicos e monofásicos, especialmente no terceiro trimestre, e que essa análise deve ser realizada somente na vigência de doença parenquimatosa hepática. Em relação à veia porta, a velocidade máxima de fluxo foi maior no primeiro trimestre (32 cm/s), comparada ao segundo e ao terceiro trimestres da gestação (23 e 22 cm/s, respectivamente). Essa redução na velocidade de fluxo pode estar relacionada ao aumento do diâmetro da veia porta na gestação. Não houve diferença nas velocidades máximas e mínimas de fluxo das veias hepáticas nos três trimestres[17] (B).

Um estudo sobre velocimetria das veias hepáticas em 13 sujeitos com gravidez não complicada e 30 gestantes com pré-eclâmpsia demonstrou mudança fisiológica no padrão da onda A, que corresponde ao fluxo reverso fisiológico durante a contração atrial. Com a evolução da gestação, a onda A deixou de ser retrógrada em torno de 22 a 24 semanas. A partir de 30 semanas de gestação, houve grande variabilidade no perfil de onda, no mesmo sujeito. A velocidade da onda A foi significativamente mais baixa na pré-eclâmpsia do que na gestação normal, entre 28 e 31 semanas. Adicionalmente, na pré-eclâmpsia, em gestações com menos de 32 semanas, a velocidade da onda V (fisiologicamente retrógrada e que representa o aumento da pressão atrial durante o retorno venoso com a válvula tricúspide fechada) é significativamente menor do que nas gestações não complicadas. Essas alterações são mais pronunciadas na pré-eclâmpsia de instalação precoce[18] (B).

Existem pesquisas sobre Dopplervelocimentria hepática combinada com outros métodos diagnósticos. A hemodinâmica arterial e venosa materna pode ser estudada através da combinação do eletrocardiograma (ECG) com ultrassonografia Doppler (ECG-D) e cardiografia por impedância (ICG). Através desse último método é possível avaliar, direta ou indiretamente, cada um dos quatro principais determinantes do débito cardíaco: pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca[19]. Dados sobre ECG-D das veias hepáticas, das veias renais interlobares e das artérias arqueadas uterinas foram obtidos em 4 grupos de gestantes: gestações não complicadas, hipertensão gestacional sem proteinúria, pré-eclâmpsia de início precoce (antes de 34 semanas) e pré-eclâmpsia de início tardio. Nos grupos de gestantes hipertensas, os parâmetros de ICG relacionados ao fluxo aórtico foram diminuídos, mas não houve diferença entre os tipos de hipertensão. O tônus vascular arterial na pré-eclâmpsia tardia foi mais alto do que na hipertensão gestacional, e mais baixo do que na pré-eclâmpsia precoce. Na pré-eclâmpsia precoce, o intervalo entre a onda P do ECG e a correspondente onda A nas veias hepáticas e renais (VPTT) foi menor, assim como o intervalo entre a onda Q do ECG e o início da sístole no Doppler das artérias arqueadas uterinas. Houve correlação negativa entre os índices de impedância e VPTT, sendo essa última uma medida indireta do tônus vascular. Nas condições em que o tônus vascular está aumentado, a onda de propulsão é transportada mais rapidamente através da circulação, e isso leva à redução do intervalo entre o ECG e o pulso no Doppler. Comparando-se os diferentes grupos, há um gradiente de piora da disfunção hemodinâmica, da hipertensão gestacional para a pré-eclâmpsia tardia e por fim para a pré-eclâmpsia precoce[20,21] (B).

Em resumo, foram observadas alterações na circulação hepática durante a gravidez complicada por pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, em estudos de Dopplerfluxometria e Doppler-velocimetria, isoladamente ou associados à cardiografia por impedância. Até o momento não há dados conclusivos sobre o papel do Doppler hepático no monitoramento de gestantes com doença hipertensiva.

Considerações finais

A morbimortalidade materna segue sendo um grande desafio a ser vencido pela saúde pública em nosso meio. A doença hipertensiva constitui uma das suas principais causas, e apesar dos avanços no estudo da pré-eclâmpsia, persiste uma carência de indicadores que possam predizer a evolução desfavorável dessa doença, e com isso evitar manifestações graves e potencialmente letais, como a síndrome HELLP.

O estudo da circulação hepática parece ter potencial para contribuir no monitoramento da pré-eclâmpsia, tendo em vista as alterações vasculares, tanto arteriais quanto venosas, apresentadas nos estudos da presente revisão. Apesar disso, há pouca informação disponível sobre essa aplicação do Doppler na gravidez. Entre os desafios para a pesquisa nesse campo podemos destacar: a necessidade de aperfeiçoamento da técnica de exame para redução da variabilidade intra e interobservador na coleta das amostras Doppler, o estabelecimento de valores de corte/curvas de normalidade para as gestantes brasileiras, a ampliação da casuística e o estabelecimento de indicadores de piora da pré-eclâmpsia, e a aplicação potencial do método para o estudo da hipertensão crônica na gravidez.

Leituras suplementares

1. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia: implications and actions. Geneva: WHO; 2013 [cited 2015 Abr. 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/119627/1/WHO_RHR_14.17_eng.pdf?ua=1&ua=1>
2. Brasil. Ministério da Saúde: videoconferência vigilância do óbito materno, 27 de maio de 2014 [cited 2015 Jun. 09]. Available from: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Videoconferencia27052014Final.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Série A, Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
5. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. Lancet. 2010;375(9714):594-605.
6. Moore KL, Dalley II AF, Agur AMR. Anatomia orientada para a clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
7. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014;130(12):1003-8.
8. Clapp III JF, Stepanchak W, Tomaselli J, Kortan M, Faneslow S. Portal vein blood flow-effects of pregnancy, gravity, and exercise. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):167-72.
9. Gyselaers W, Mullens W, Tomsin K, Mesens T, Peeters L. Role of dysnfunctional maternal venous hemodynamics in the pathophysiology of pre-eclampsia: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(2):123-9.
10. Nakai A, Skiya I, Oya A, Koshino T, Araki T. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet. 2002;266(1):25-9.
11. Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. Arch Gynecol Obstet. 2006;274(5):303-9.
12. Kawasaki T, Carmichael FJ, Saldivia V, Roldan L, Orrego H. Relationship between portal venous and hepatic arterial blood flows: spectrum of response. Am J Physiol. 1990;259(6 Pt 1):G1010-8.
13. Nasr A, Nafeh H. Decreased hepatic perfusion in patients with HELLP syndrome. J Obst Gynaecol. 2009;29(7):624-7.
14. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. Radiographics. 2011;31(1):161-88.
15. Mandic-Markovic VD, Mikovic ZM, Djukic MK, Vasiljevic MD, Jankovic GL. Dopller parameters of the maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy: maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:275-9.
16. Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). Am J Obstet Gynecol. 1994;171(2):526-30.
17. Bozgeyik Z, Ozdemir H, Kocakoc E, Simsek M. Hepatic and portal venous Doppler waveforms and flow velocities in normal pregnancy. Med Sci Monit. 2009;15(12):CR624-7.
18. Gyselaers W, Molenberghs G, Mesens T, Peeters L. Maternal hepatic vein Doppler velocimetry during uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia. Ultrasound Med Biol. 2009;35(8):1278-83.
19. Villacorta H, Albuquerque DC. Cardiografia por bioimpedância transtorácica: uma nova abordagem no manuseio de pacientes com insuficiência cardíaca. Rev SOCERJ. 2006;19(6):516-22.
20. Gyselaers W, Tomsin K, Staelens A, Mesens T, Oben J, Molenberghs G. Maternal venous hemodynamics in gestational hypertension and preeclampsia. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:212.
21. Gyselaers W, Staelens A, Mesens T, Tomsin K Oben J, Vonck S, et al. Maternal venous Doppler characteristics are abnormal in pre-eclampsia but not in gestational hypertension. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(4):421-6.