

Eficácia de métodos para predição do Pré-eclampsia por Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre da gestação

Effectiveness of Preeclampsia prediction methods using Uterine Artery Doppler Imaging in the First Trimester of Pregnancy

DOI:10.34119/bjhrv5n3-067

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Jackson Roberto de Moura

Doutorado em Biomedicina pelo Instituto Universitário Italiano de Rosário - Argentina

Instituição: Instituto da Mama de Ubá

Endereço: Rua Treze de Maio, 95 - Sala 901 - Centro - UBÁ - MG

E-mail: institutodamama@gmail.com

Eduardo Alonso

Instituto Universitário Italiano de Rosário, Rosário, Santa Fé, Argentina

Marcos Murilo de Lima Faria

Clínica Origem, Belo Horizonte, MG, Brasil

José Ivo Ribeiro Júnior

Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil

Jackson Roberto de Moura Junior

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Jackline Zonta de Moura

Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

Julia Zonta de Moura

Fundação Ozanan Coelho, UBÁ, MG, Brasil

Aquilla Henrique Gonçalves Teixeira

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

RESUMO

Avaliar a eficácia de dois métodos, vaginal e abdominal, do Doppler das artérias uterinas utilizando o IP médio para predição do Pré-eclampsia (PE) no primeiro trimestre da gravidez. Estudo observacional prospectivo avaliando 351 mulheres em gestação única no período de setembro de 2015 a dezembro de 2016 em duas instituições: Clínica Origem e o Instituto da Mama de Ubá. Para o IP médio vaginal, foram obtidas as estimativas de 77,8% de valor preditivo positivo, 81,7% de valor preditivo negativo, 30,4% de sensibilidade, 98,1% de especificidade, 1,9% de taxa de falso positivo, 69,6% de taxa de falso negativo e 0,37 do índice Kappa. Basicamente, o IP médio vaginal possibilitou melhores resultados para dois índices: valor preditivo positivo e índice de Kappa. A probabilidade de detecção da PE aumenta em função dos aumentos do IP médio e IMC. Caso de utilizar o IP médio vaginal a qualidade da relação passa para 22,6%. O método vaginal tem melhor capacidade de predição da PE

comparado ao método abdominal. O aumento do IMC aumenta a chance de ocorrência da PE. Os valores de referências recomendados para IP abdominal e vaginal são iguais a 2,5 e 3, respectivamente.

Palavras-chave: índice de pulsatilidade, Doppler das artérias uterinas, método vaginal, método abdominal .

ABSTRACT

To assess the effectiveness of two methods, vaginal and abdominal Doppler imaging of uterine arteries using Median Pulsatility Index (MPI) for prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. Prospective observational study assessing 351 women in single pregnancy between September 2015 and December 2016, in two institutions: Clínica Origem and Instituto da Mama de Ubá. From all 351 pregnant women, 225 were foreclosed by exclusion criteria. The remaining 126 women were aged 31 years \pm 5.3 in average; 56.4% of them were nulliparous, 66.7% of them Caucasian and 42.1% from Ubá, Brazil. Their average weight was 66.5kg \pm 11.3 and average height 1,63m \pm 0.5. Median body mass index (BMI) was equal 25.3kg/m² \pm 4.1. Only 2.4% of them had history of preeclampsia. For vaginal median PI, positive predictive value was estimated 77.8%, negative predictive value 81.7%, sensitivity 30.4%, specificity 98.1%, with a 1.9% false positive rate, 69.6% false negative rate and Kappa index 0.37. Basically, median vaginal PI provided better rates for two indices: positive predictive value and Kappa index. Probability of pregnancy-induced hypertension (PIH) detection increases as function of median PI value and BMI. If abdominal MPI is used for prediction, adding BMI as a variable for adjusted regression, adjust degree is 18%. Withal, if vaginal MPI is used, adjust degree jumps to 22.6%. Adopting PI greater than or equal to 2.5, detections estimates are low, with median vaginal PI R² of 18% and median abdominal PI R² of 12%, with significance (p<0.05). Vaginal method improves PIH prediction rates, compared to abdominal method. Increase in BMI raises PIH occurrence odds. Reference values for abdominal and vaginal PI are equal to 2.5 and 3, respectively.

Keywords: pulsatility index, uterine arteries Doppler, vaginal method, abdominal method .

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclampsia (PE) é uma desordem associada a gestação, caracterizada pela presença de hipertensão e proteinúria. A PE é uma doença multissistêmica que afeta tipicamente 2% a 5% das gestantes e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal, especialmente quando a condição é de início precoce. Globalmente, 76.000 mulheres e 500.000 bebês morrem a cada ano por esse distúrbio. Além disso, as mulheres em países com poucos recursos estão em maior risco de desenvolver PE em comparação com aquelas em países com muitos recursos. Embora uma compreensão completa da patogênese da PE permaneça incerta, a teoria atual sugere um processo de dois estágios. O primeiro estágio é causado pela invasão superficial do trofoblasto, resultando em remodelação inadequada das artérias espiraladas. Presume-se que isso leve ao segundo estágio, que envolve a resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, resultando nas características clínicas do distúrbio. Previsões precisas e prevenção uniforme continuam nos

iludindo. A busca pela predição efetiva da PE no primeiro trimestre da gravidez é alimentada pelo desejo de identificar mulheres com alto risco de desenvolver PE, para que as medidas necessárias possam ser iniciadas precocemente o suficiente para melhorar a placentação e, assim, prevenir ou pelo menos reduzir a frequência de sua ocorrência. Além disso, a identificação de um grupo “em risco” permitirá a vigilância pré-natal personalizada para antecipar e reconhecer o início da síndrome clínica e gerenciá-la prontamente. Constitui-se na principal causa de parto prematuro iatrogênico, morbidade materna, fetal e perinatal. Um dos grandes objetivos da medicina materno-fetal é o detectar precocemente as gestantes de risco para o PE, com a finalidade de melhorar os resultados materno, fetal e perinatal^{1,2}.

A PE foi previamente definida como o início da hipertensão acompanhado de proteinúria significativa após 20 semanas de gestação. Recentemente, a definição de PE foi ampliada. Agora, a definição de PE aceita internacionalmente é a proposta pela Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP). De acordo com o ISSHP, PE é definida como pressão arterial sistólica em ≥ 140 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica em ≥ 90 mm Hg em pelo menos duas ocasiões, medida com 4 horas de intervalo em mulheres previamente normotensas e é acompanhada por um ou mais das seguintes condições de início recente em ou após 20 semanas de gestação: 1. Proteinúria (ou seja, ≥ 30 mg/mol proteína:relação de creatinina; ≥ 300 mg/24 horas; ou $\geq 2+$ tira reagente); 2. Evidência de outra disfunção orgânica materna, incluindo: lesão renal aguda (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL); envolvimento hepático (transaminases elevadas, por exemplo, alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase >40 UI/L) com ou sem dor no quadrante superior direito ou abdominal epigástrica; complicações neurológicas (por exemplo, eclâmpsia, estado mental alterado, cegueira, acidente vascular cerebral, clônus, dores de cabeça severas e escotomas visuais persistentes); ou complicações hematológicas (trombocitopenia-contagem de plaquetas $<150.000/\mu\text{L}$, coagulação intravascular disseminada, hemólise); ou 3. Disfunção uteroplacentária (como restrição do crescimento fetal, análise anormal da forma de onda Doppler da artéria umbilical ou natimorto). Está bem estabelecido que vários fatores de risco maternos estão associados ao desenvolvimento de PE: idade materna avançada; nuliparidade; história prévia de PE; intervalo intergestacional curto e longo; uso de tecnologias de reprodução assistida; história familiar de PE; obesidade; Origem racial afro-caribenha e sul-asiática; condições médicas comórbidas, incluindo hiperglicemia na gravidez; hipertensão crônica preexistente; doença renal; e doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide. Esses fatores de risco foram descritos por várias organizações profissionais para a identificação de mulheres em risco de PE; no entanto, esta abordagem de

triagem é inadequada para a predição eficaz de PE. PE pode ser subclassificada em: 1. PE de início precoce (com parto em $<34+0$ semanas de gestação); 2. PE pré-termo (com parto $<37+0$ semanas de gestação); 3. PE de início tardio (com parto em $\geq 34+0$ semanas de gestação); 4. PE a termo (com parto em $\geq 37+0$ semanas de gestação).²

Segundo Walter Plasencia³, os índices de pulsatilidades do Doppler das artérias uterinas por via abdominal e vaginal são significativamente diferentes, tendo o último valor mais elevado do que o primeiro, não tendo estudo das abordagens até o momento. Nenhuma conclusão sobre eficiência de predição pelo método vaginal.

Recomendação de melhor prática desta medida foi definida pela FIGO² recomendando sempre que possível a medida por ultrassonografia transabdominal deve ser feita em 11+0 a 13+6 semanas de gestação (correspondente ao comprimento da nádega fetal (CRL) de 42–84 mm). A idade gestacional deve ser determinado a partir da medida do CRL fetal. A mesma varredura é utilizada para o medição da espessura da translucidez fetal e diagnóstico de quaisquer defeitos fetais importantes. Para a medida, obtém-se um corte sagital do útero e o canal cervical e orifício cervical interno são identificados. Posteriormente, mantendo o transdutor na linha média, é suavemente inclinado para o lado e o mapeamento de fluxo colorido é usado para identificar cada artéria uterina ao longo do lado do colo do útero e do útero ao nível do orifício interno. São obtidos três semelhantes consecutivos formas de onda e se valorizada o valor médio do Índice de Pulsatilidade (IP) das artéria uterinas direita e esquerda.

Este marcador biofísico fornece um método não invasivo útil para a avaliação da circulação útero-placentária.⁴

A diferença de método, principalmente o vaginal, pode determinar mudança na eficácia de detecção pelo Doppler das pacientes de risco, podendo ter melhor sensibilidade e especificidade.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia de 2 métodos, vaginal e abdominal, do Doppler das artérias uterinas utilizando o Índice de Pulsatilidade Médio (IPM) para predição do Pré-eclampsia em primeiro trimestre da gravidez.

3 MÉTODOS

3.1. TIPOS DE PARTICIPANTES E LOCAL DE RECRUTAMENTO

351 mulheres em gestação única maiores de 18 anos no período de Setembro de 2015 a Dezembro de 2016 em 2 instituições: Clínica Origem localizada na cidade de Belo

Horizonte/ Minas Gerais - Brasil e o Instituto da Mama de Ubá localizado na cidade de Ubá/Minas Gerais - Brasil.

3.2 MODELO DE ESTUDO

Estudo observacional prospectivo.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram usados os seguintes critérios de elegibilidade:

- (1) Gestação simples com idade acima de 18 anos;
- (2) Datação com base em ultrassom realizado entre 5 a 8 semanas baseado na Medida Cabeça-Nádegas (CCN).
- (3) Foi observado a resolução número 466 de 12 de Dezembro de 2012 permitindo prazo para definir ou não sua participação, tendo convite no início do pré-natal. Assinatura do termo de consentimento informado preenchido e entendido no momento do exame de avaliação de acordo com ANEXO 1.
- (4) Não identificação de malformação fetal;

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- (1) Gestação múltipla; (2) Malformação fetal;
- (3) Não realização de todos os exames propostos, seja por desistência da participante ou por dificuldades técnicas, como também a incerteza do diagnóstico de PE por ausência de proteinúria;
- (4) Desistência por parte da participante ou perda de contato;
- (5) Uso de medicação não permitida (por exemplo, β -miméticos, ácido acetil salicílico, heparina, vasodilatadores, relaxantes musculares lisos, antioxidantes ou cálcio);
- (6) Identificação de uso de Cocaína e Tabagismo;
- (7) Identificação de enfermidades como Hipertensão Arterial Crônica e Vasculopatias (Diabéticas, Portadora de Colagenose e ou Trombofilia).

3.5 DESFECHOS AVALIADOS

Idade da gestante; Procedência da gestante; Etnia; Perfil Reprodutivo; Histórico Familiar ou pessoal de PE; Histórico Familiar de Hipertensão, Peso, Altura, Medida por sonda abdominal do IP das artérias uterinas direita e esquerda, CCN, batimento cardíaco fetal e TN, Medida por sonda vaginal de IP das artérias uterinas direita e esquerda, Notificação de eventos,

data da ocorrência, uso de medicamentos, tipo de tratamento oferecido, IG da interrupção, Tipo de Parto, Sexo, Valores de APGAR.

3.6 INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO

Aparelho de ultrassonografia LOGIC E (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA) equipado com sonda transvaginal (5 a 9 MHz) e transabdominal (4 a 8 MHz).

3.7 COLETA DE DADO

O exame foi realizado no protocolo de rastreio da TN em 12 semanas de gestação. Primeiro, o exame com sonda vaginal realizando corte saginal do colo uterino com deslocamento lateral até o plexo vascular paracervical. Nesse momento, o Doppler colorido é ligado e as medidas são realizadas, iniciando medida cabeça nádegas (CCN), depois TN, frequência de batimento cardíaco fetal e o IP das artérias uterinas.

A aquisições de medidas foram realizadas utilizando uma diretriz publicada recentemente pela ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)⁵.

Em segundo momento, o ultrassom abdominal foi realizado, seguindo as mesmas medidas.

Todos os exames foram realizados por médicos especializados pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, tendo o IP obtido após aparecimento de 3 ondas semelhantes.

Para determinar o desenvolvimento posterior na gravidez da DHEG, as mulheres foram acompanhadas até o parto, tendo avaliações dos valores de PA em 16, 20, 24, 28, 32, 35, 37 e 38 semanas. O diagnóstico da PE mediante elevação de PA era confirmado apenas após a realização de Proteinúria de 24 horas e ou de Fita (Teste qualitativo). Toda gestante encaminhada para interrupção por condição de urgência (Eclampsia, Elevação da PA e outros fatores) tinha no momento da admissão hospitalar imediata coleta de proteinúria.²

Também foram registrados os aparecimentos de:

- Síndrome de HELLP;
- Trabalho de Parto Prematuro;
- Descolamento Prematuro de Membranas;
- Retardo de Crescimento Intrauterino;
- Baixo peso ao nascimento;
- Sofrimento Fetal Agudo;

-Óbito fetal.

No registro foram anotados tipo de parto (vaginal ou cesariana), peso ao nascimento e valores de APGAR.

3.8 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa SPSS - Versão 15.0 (IBM Corp., Chicago, Illinois, EUA) e Microsoft Office Excel (MICROSOFT CORP., Redmond, WA, EUA), considerando-se os níveis de significância de 5 a 10%. 19 variáveis foram estudadas para presença e ausência de DHEG : idade, peso, altura (, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina à direita vaginal, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina à esquerda vaginal, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina médio vaginal (IPMVAG), Translucência Nucal medida vaginal, Batimento cardíaco fetal medido vaginal, Medida Crânio-caudal medida vaginal, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina à direita abdominal, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina à esquerda abdominal, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina médio abdominal (IPMABD), Translucência Nucal medida abdominal, Batimento cardíaco fetal medido abdominal e Medida Crânio-caudal medida abdominal.

O teste de aderência à distribuição normal foi realizado pelo método de Kolmogorov – Smirnov

Foram realizadas estatísticas descritivas (valores mínimo e máximo, percentis 5 e 95, média, mediana, desvio-padrão e coeficiente de variação) das características avaliadas antes e após o nascimento da criança. Foram construídos também gráficos de colunas com as frequências observadas das variáveis categóricas.

Para comparar as médias ou as medianas das variáveis quantitativas entre as gestantes sem e com DHEG, foram aplicados os testes t de Student ou de Mann-Whitney, caso todas elas fossem normais nos dois grupos ou caso pelo menos uma delas não fosse normal em pelo menos um dos grupos de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov, respectivamente.

Para identificar os melhores preditores para a ocorrência da Pré-eclâmpsia, foi realizada uma análise de regressão logística binária de acordo com o modelo logit e o método Stepwise para a seleção da melhor equação. Os coeficientes da regressão foram testados pelo teste qui-quadrado. Com base na equação ajustada, foram estimadas as probabilidades pontuais e intervalares para a ocorrência da PE.

Para os melhores preditores foram construídos gráficos de dispersão e aplicado o teste qui-quadrado para independência. Também, foram estimados, pelo índice Kappa.

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS, considerando-se os níveis de significância de 1 e 5%.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Estudo encaminhado para PLANTAFORMA BRASIL / Comitê de Ética do Hospital Felício Rocho / Belo Horizonte – Brasil em 11 de Dezembro de 2014, tendo em 27 de Agosto de 2015, resultado de parecer aprovado, tendo número 1.244.891 e CAAE 43647414.4.1001.5125.

4 RESULTADOS

Das 351 pacientes participantes do estudo, 225 foram excluídas conforme critérios de exclusão .

O plano amostral foi de 126 gestantes, tendo o erro de estimativa foi de 4,50 pontos percentuais para cima e para baixo com 95% de confiança. Isso significou que na população das gestantes assistidas nessas regiões mineiras, o percentual da ocorrência de DHEG se encontrou situado entre 2,65 e 11,64%.

As gestantes tinham etnia branca (66,7%), parda (27,8%) e negra (5,6%) e foram atendidas por ginecologistas nas cidades mineiras de Ubá-MG (42,1%), Visconde do Rio Branco-MG (11,1%), Tocantins-MG (9,5%), Guidoal-MG (6,3%), Rodeiro-MG (3,2%), Belo Horizonte-MG (2,4%), Nova Lima-MG (3,2%), Contagem-MG (1,6%) e outras cidades (20,6%).

Ocorreu nove (7,14%) casos de Pré-eclampsia.

4.1 AVALIAÇÕES ANTES DO NASCIMENTO

Das 117 gestantes em que não houve a manifestação da DHEG, a maioria delas já tinham tido uma (48,7%) e duas (32,5%) gestações. No grupo com a manifestação de PE, 56,4% eram nulíparas e 35,9 % tinham uma gestação prévia.

Para as 19 variáveis avaliadas antes do nascimento da criança, apenas Índice de Massa Corporal, Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal a direita, Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal à esquerda, Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal médio, Índice de Pulsatilidade da artéria uterina abdominal à direita e Índice da Pulsatilidade da artéria uterina abdominal médio, apresentaram diferenças ($p < 0,05$) entre as gestantes sem e com PE. A presença da PE esteve relacionada com aumentos de 3,0, 0,8, 0,8, 0,8, 0,7 e 0,7 unidades nas médias dessas variáveis, respectivamente. Isso levou à conclusão de que quanto maior o IMC e os índices de pulsatilidades vaginal e abdominal, maior o risco para a ocorrência da PE. Na

amostra avaliada, 90% das gestantes apresentaram-se com 20 a 38 anos de idade, entre 51,1 e 88,3 kg e com 1,53 a 1,70 m.

Das seis variáveis significativas, a que mais se relacionou com a ocorrência da Pré-eclampsia foi o Índice de Pulsatilidade médio vaginal. Mesmo assim, apesar de um ganho de 5,9 pontos percentuais na qualidade de ajuste em relação àquela proporcionada pelo Índice de Pulsatilidade médio abdominal, a informação sobre a previsão futura da presença ou ausência da PE ainda foi pouco confiável, conforme se verifica com base nos resultados apresentados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Estimativas dos coeficientes das regressões logísticas binárias ajustadas de acordo com o modelo logit que relaciona a probabilidade de ocorrência da PE em função das variáveis IPMVAG e IPMABD, separadamente

Equação	Constante	Coeficientes		R ² (%)
		IPMVAG	IPMABD	
1	-6,33929	1,732172*	-	18,0
2	-5,0307	-	1,445647*	12,1

*: significativo pelo teste qui-quadrado ($P < 0,05$).

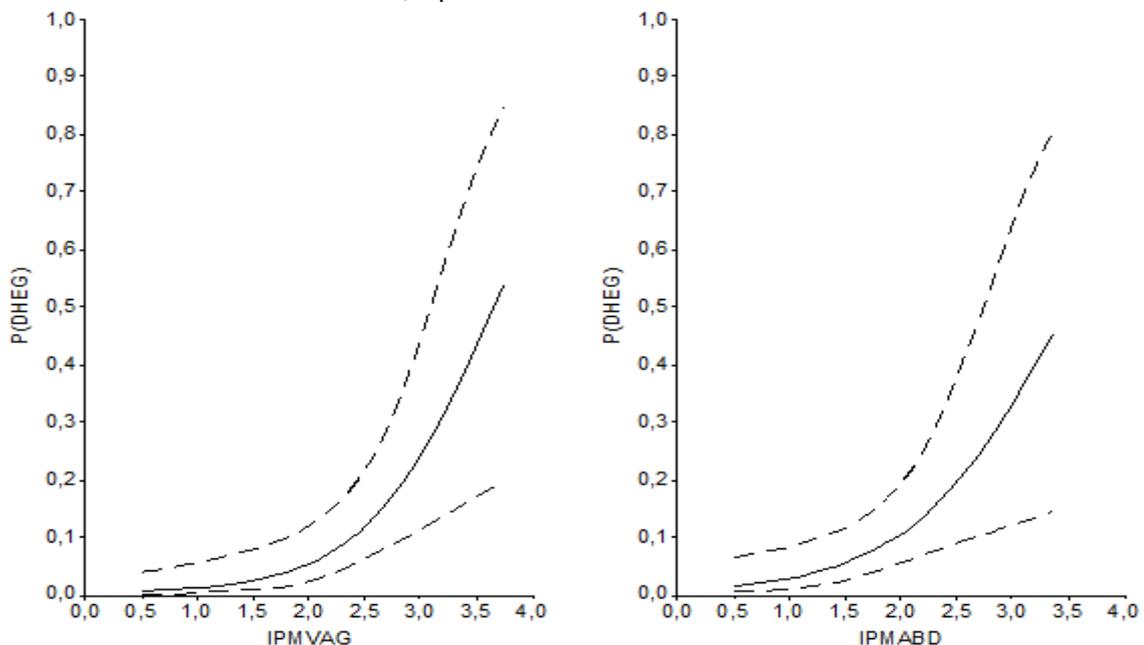
De acordo com a primeira equação de regressão ajustada (Tabela 4.1), a estimativa da probabilidade de ocorrência da Pré-eclampsia foi igual a $\hat{P} = 0,12$, dado $IPMVAG = 2,5$. Tal resultado indicou que esse valor crítico de referência esteve associado a uma estimativa de probabilidade muito baixa. Essa indicação foi reforçada pela estimativa do intervalo com 95% de confiança, também para $IPMVAG = 2,5$, que proporcionou estimativas de probabilidades pouco conclusivas para a ocorrência da Pré-eclampsia ($\hat{P}_{LI} = 0,07$ e $\hat{P}_{LS} = 0,22$). Já pela segunda equação de regressão ajustada (Tabela 5.1), o mesmo valor crítico de 2,5 para IPMABD possibilitou estimativas de probabilidades um pouco maiores para a presença da PE, apesar de serem também pouco expressivas ($\hat{P}_{LI} = 0,09$, $\hat{P} = 0,20$ e $\hat{P}_{LS} = 0,38$). Como a amplitude desse último intervalo se situa em valores maiores do que a do primeiro, a predição de PE é maior, em função do IPMABD do que em função do IPMVAG, dado o valor 2,5 para ambos.

Somente para $IPMVAG = 3,66$ é que a estimativa da probabilidade para a ocorrência da Pré-eclampsia atingiu $\hat{P} = 0,50$. Por outro lado, a mesma estimativa foi alcançada para $IPMABD = 3,48$. Porém, como o maior valor observado de IPMVAG nas gestantes com Pré-eclampsia foi igual a 3,65 ($\hat{P} \cong 0,50$), propôs-se a adoção, como valor mais crítico de referência para a ocorrência da DHEG, $IPMVAG = 3,02$ associado à estimativa de probabilidade aproximadamente igual a 0,25. Tal decisão de associar em 50% a estimativa da probabilidade ocasionada pelo maior valor observado se deveu em dar maior prioridade à segurança e atenção

à paciente, mesmo que a PE não venha a ocorrer. Já para IPMABD, o maior valor observado foi de 3,25 ($\hat{P} \cong 0,42$). Portanto, para esse índice, propôs-se, como valor mais crítico de referência para a ocorrência da PE, IPMABD = 2,56 associado à estimativa de probabilidade aproximadamente igual a 0,21 (50%). De forma mais prática, foram propostos os seguintes valores mais críticos de referência: IPMABD = 2,5 ($\hat{P}_{LI} = 0,09$, $\hat{P} = 0,20$ e $\hat{P}_{LS} = 0,38$) e IPMVAG = 3,0 ($\hat{P}_{LI} = 0,11$, $\hat{P} = 0,24$ e $\hat{P}_{LS} = 0,44$). De acordo com as novas referências, o IPMVAG se torna um preditor mais associado com a ocorrência de PE.

Para cada aumento de 0,1 unidade no IPMVAG, a chance de que a PE ocorra aumentou, em média, 7,3%. E para o mesmo aumento no IPMABD, essa chance aumentou, em média, 4,5%. Como se observou, a taxa de aumento do risco à ocorrência da PE foi superior, quando se utilizou como preditor, o índice IPMVAG. Foi a partir de 2,5 (IPMVAG) e de 2,0 (IPMABD) que a probabilidade de ocorrência da PE aumentou de forma mais pronunciada e, principalmente, em função dos valores do IPMVAG. Porém, de forma a dificultar a predição, o intervalo com 95% de confiança, apesar de menor em função do IPMVAG, também aumentou de amplitude (Figura 4.1).

Figura 4.1 - Estimativas dos intervalos com 95% de confiança das probabilidades da ocorrência da PE em função dos valores do IPMVAG e do IPMABD, separadamente.



Consequentemente, o preditor (IPMVAG) é mais relacionado com a PE (maior R^2). Isso mostrou que muitas variáveis, ainda desconhecidas, estão também interferindo nesse fenômeno que se mostrou ser bastante complexo.

Outras vantagens do índice IPMVAG se referem, principalmente, ao seu maior valor preditivo positivo, isto é, à sua superioridade em melhor classificar as gestantes com PE entre aquelas com $IPMVAG \geq 2,5$ (ponto de corte), à sua ligeira maior especificidade, ou seja, à ligeira maior capacidade que ele tem de detectar corretamente as verdadeiras gestantes negativas (sem PE) e à sua relativa menor probabilidade de falsas positivas. Como pequenas desvantagens, o índice IPMVAG apresentou um valor preditivo negativo um pouco menor, isto é, uma ligeira pior classificação de gestantes sem PE entre aquelas com $IPMVAG < 2,5$, relativa menor sensibilidade, ou seja, relativa menor capacidade de detectar as verdadeiras gestantes positivas (com PE) e uma pequena maior probabilidade de falsas negativas. De modo geral e de acordo com índice *Kappa*, o IPMVAG foi um preditor um pouco melhor do que o IPMABD, por ter proporcionado relativa maior concordância entre os seus resultados e a ocorrência da Pré-eclampsia (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 - Estimativa dos acertos e erros de classificação da PE, em percentuais, pelos índices IPMVAG e IPMABD

	IPMVAG	IPMABD
Valor preditivo positivo	77,8	22,2
Valor preditivo negativo	81,7	95,2
Sensibilidade	30,4	33,3
Especificidade	98,1	94,2
Taxa de falso positivo	1,9	5,8
Taxa de falso negativo	69,6	66,7
Índice <i>Kappa</i>	0,37	0,22

Como forma de melhorar a estimativa da probabilidade de detecção da Pré-eclampsia em função do IPMVAG, foi adicionada a variável IMC à regressão ajustada (equação 2). Desse modo, passou-se de 18,0 para 22,6% a qualidade de predição. De acordo com a análise, quanto maiores os valores do IPMVAG e do IMC, maiores as probabilidades de ocorrência da PE (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 - Estimativas dos coeficientes das regressões logísticas binárias ajustadas de acordo com o modelo logit que relaciona a probabilidade de ocorrência da PE em função das combinações entre IPMVAG e IPMABD e deles com IMC

Equação	Constante	Coeficientes			R ² (%)
		IPMVAG	IPMABD	IMC	
1	-11,0376	1,359467*	0,69184	0,160551 ⁺	24,8
2	-10,595	1,674381*	-	0,162282 ⁺	22,6
3	-6,73811	1,4011*	0,662249	-	20,0
4	-8,78654	-	1,403946*	0,143233 ⁺	17,2

*: significativo pelo teste qui-quadrado ($P < 0,05$).

Mesmo com o aumento da qualidade de ajuste, os intervalos com 95% de confiança ainda continuaram grandes. Contudo, os resultados indicaram que os valores de IPMVAG superiores a 3 e, ou, de IMC próximos a 35 foram os que mais se associaram à ocorrência da PE.

4.2 AVALIAÇÕES DEPOIS DO NASCIMENTO

Todas as quatro variáveis avaliadas depois do nascimento da criança, Idade gestacional de interrupção, peso ao nascimento, primeira nota de APGAR e segunda nota de APGAR, apresentaram diferenças ($p < 0,05$) entre as gestantes sem e com PE.

Já o sexo da criança não se relacionou com a ocorrência ou não da PE ($\chi^2 = 0,54$)

5 DISCUSSÃO

5.1 RESUMO DOS ACHADOS PRINCIPAIS

O Brasil apresenta neste período uma importante crise econômica com muitas pessoas desempregadas, perdendo acesso a plano de saúde. Muitos deixaram o interior do estado em busca de trabalho em outras cidades. Mesmo existindo uma gratuita da avaliação garantida pelo estudo, muitas mulheres abandonaram o estudo com medo de dificuldade de acesso a assistência ao parto pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Muitas tiveram dependência do SUS para obter exames laboratoriais e a necessidade de mudar pré-natal para ambulatório credenciado. Estes fatores justificam 166 perdas em nossa amostragem. Mesmo assim, o estudo obteve amostragem apropriada com erro de estimativa foi de 4,50 pontos percentuais para cima e para baixo com 95% de confiança, permitindo obter com validade das correlações propostas.

As gestantes tinham idade média de $31 + 5,3$, 56,4% nulíparas, etnia caucasiana (66,7%), oriundas de Ubá-MG (42,1%), peso médio $66,5 + 11,3$, altura média $1,63 + 0,5$, IMC médio $25,3 + 4,1$. Tinham 2,4% com História prévia de PE.

A ocorrência de PE foi de 7,1% (9 casos), valor dentro do relatado na literatura¹.

Para as 19 variáveis avaliadas antes do nascimento da criança, apenas Índice de Massa Corporal (IMC), Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal a direita (IPDVAG), Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal a esquerda (IPEVAG), Índice da Pulsatilidade da artéria uterina vaginal médio (IPMVAG), Índice de Pulsatilidade da artéria uterina abdominal a direita (IPEABD) e Índice da Pulsatilidade da artéria uterina abdominal médio (IPMABD), apresentaram diferenças entre as gestantes sem e com PE.

Estabelecendo-se o valor de 2,5 como marcador de risco, considerado por Kushtagi P.4 como referência para o método abdominal, é melhor utilizar o IPMABD ao invés do IPMVAG,

por ter se apresentado mais correlacionado com a probabilidade de ocorrência da PE nesse valor. Porém, se adotado o IPM de 3,0, o IPMVAG passa a ser melhor preditor, porque apresenta-se mais correlacionado com a PE, como um todo. Somente para IPMVAG = 3,66 é que a estimativa da probabilidade para a ocorrência da PE atingiu $\hat{P} = 0,50$, ou seja, 50% de detecção. Por outro lado, a mesma estimativa foi alcançada para IPMABD = 3,48.

Além de uma relação relativamente mais alta entre IPMVAG e DHEG do que entre IPMABD e PE, outras vantagens do índice IPMVAG se referem, principalmente, ao seu maior valor preditivo positivo, isto é, à sua superioridade em melhor classificar as gestantes com PE entre aquelas com IPMVAG $\geq 2,5$ (ponto de corte).

De modo geral e de acordo com índice Kappa, o IPMVAG foi um preditor um pouco melhor do que o IPMABD, por ter proporcionado relativa maior concordância entre os seus resultados e a ocorrência da PE.

De acordo com o estudo, quanto maiores os valores do IPMVAG e do IMC, maiores são as probabilidades de ocorrência da PE.

Estimativas dos coeficientes das regressões logísticas binárias ajustadas de acordo com o modelo logit que relaciona a probabilidade de ocorrência da PE em função das variáveis IPMVAG e IPMABD, separadamente, possibilitaram um ganho de 5,9 pontos percentuais de detecção com o método vaginal na predição da PE.

Uma grande meta-análise da medição do Doppler das artérias uterinas (UTPI) do primeiro trimestre para a previsão de PE incluiu oito estudos na predição de PE de início precoce (n=41.692 mulheres) e onze estudos na predição de PE de quaisquer gestações (n=39.179 mulheres). A UTPI anormal no primeiro trimestre é definido como inferior ao percentil 90, alcançando uma taxa de detecção de 48%, com um falso 8% taxa positiva, para a identificação de PE precoce. A taxa de detecção para prever A EP inicial reduz para 26% a uma taxa de falso-positivos de 7%.4 A Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetria e Ginecologia (ISUOG) publicou seu guia prático sobre o papel da ultrassonografia na triagem e acompanhamento de PE com base neste estudo.6

O exame Doppler das artérias uterinas realizado precocemente em 11-14 semanas permite de acordo com Mihaela O. e cols (2020) a detecção de gestações que desenvolverão PE com sensibilidade de 61,5% e especificidade de 63,8% com base na análise de IP. O poder preditivo aumenta ligeiramente adicionando entalhe bilateral (sensibilidade = 65,4%; especificidade = 66%). Concluiu que é teste de triagem não invasivo eficaz para o desenvolvimento de PE em gestações de risco, particularmente apropriado em sistemas de

saúde com meios limitados de avaliação de outros biomarcadores, condição existente no Brasil.⁷

5.2 LIMITAÇÕES

O presente estudo está sujeito a algumas limitações. Em primeiro lugar, as conclusões são baseadas em mulheres que desenvolveram PE durante todo o pré-natal e no trabalho de parto, não considerando os raros casos de PE pós-parto.

Em segundo lugar, houve variações interobservadores possíveis, descrita na literatura por Ferreira A.⁹ no registro das medições de fluxo do Doppler, fato questionado no estudo de Marchi L.¹⁰ que refere não ter diferença, tanto vaginal quanto abdominal. No entanto, não foi possível ter uma única pessoa gravando todas as medições. Acredita-se que as variações entre observadores sejam mínimas, uma vez que as unidades de cuidados pré-natais atendidas pelos pacientes seguem um protocolo rígido de verificação para a realização da PA e do Doppler.

Terceiro, não se reavaliou o IP no segundo trimestre, onde Scandiuzzi R11 constatou mudanças de valores de anormal para normal. Desconsiderou-se também a implantação placentária, considerada importante por Yousuf S.¹²

Por outro lado, esse estudo forneceu alguns pontos importantes. O principal é que as aquisições foram realizadas por meio de uma diretriz publicada recentemente pela ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)³. Finalmente, existiu rigor na avaliação das gestantes para reduzir possíveis vieses.⁶

5.3 INTERPRETAÇÃO

Existiram notórios valores distintos entre as medidas do IP das artérias uterinas no primeiro trimestre por ultrassom vaginal e abdominal, fato também relatado por Plasencia W.² sobre as existências de valores diferentes para os métodos vaginal e abdominal.

5.4 GENERALIZAÇÃO

A aplicabilidade do método para gestante já caracterizada de alto risco pelos critérios de NICE e ASCO pode ser desnecessário, indicando imediato uso de medicação profilática.

As outras gestantes, principalmente com IMC elevado, consideramos importante o emprego do Doppler das artérias uterinas, preferentemente vaginal, podendo associar a outros marcadores para melhorar nível de detecção.

6 CONCLUSÕES

O Índice de Pulsatilidade médio medido método vaginal é melhor preditor do que o medido pelo método abdominal para detecção do Pré-eclampsia, tendo aumento de probabilidade com aumento do Índice de Massa Corporal (IMC). Os valores de referência recomendados de IP abdominal e vaginal são iguais a 2,5 e 3, respectivamente.

Conflitos de interesse

Os autores informam não existir conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Francisco Mauad Neto, Ribeirão Preto, SP, Brasil considerado um idealizador do estudo e ao Dr. Nicolas León, Rosário, Santa Fé, Argentina por contribuições importantes no estudo.

REFERÊNCIAS

1. Caradeux, J. S. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenatal Diagnosis*, 2013; pp. 33:1-5.
2. Poon, L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., Costa F.S., Dadelszen P.V., McIntyre H.D., Kihara A.B., Renzo G.C.D., Romero R., D`Alton M, Berghella V., Nicolaides K.H., Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *J Gynaecol Obstet*. 2019; 145 (suppl 1); 1-33.
3. Walter Plasencia, M. A. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11- 13 + 6 weeks. *Hipertension in Pregnancy*, 2011; pp. 30: 414-420.
4. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–7.
5. Bhide A, A. G.-A. ISUOG practice guidelines: Use of Doppler Ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41:233-9.
6. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53:7–22.
7. Uterine Artery Doppler Ultrasonography for First Trimester Prediction of Preeclampsia in Individuals at Risk from Low-Resource Settings. Mihaela O., GrMihaela G., Razvan C., Doru D., Diana B., Carmen B., Stefan S., Maria R., Miha Dan Medicina (Kaunas, Lithuania). 2020 ; 8-56
8. Kushtagi P, E. A. Arterial Resistance in Late First Trimester as a Predictor of Subsequent Pregnancy - Related Hypertension. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2016; 16 (4): 451-7.
9. Ferreira, A. M.F. Reprodutibilidade da avaliação Doppler das artérias uterinas no segundo trimestre da gestação. Ribeirão Preto - Brasil.: Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2014.
10. Marchi L, Z. E. Intra- and inter-observer reproducibility and generalizability of first trimester uterine artery pulsatility index by transabdominal and transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn*, 2016; (13):1261-9.
11. Scandiuzzi RM, P. C. Maternal Uterine artery Doppler in the first and second trimesters as screening method for hypertensive disorders and adverse perinatal outcomes in low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol Sci*, 2016; 59 (5): 347-56.
12. Yousuf S, A. A Utility of Placental Laterality and Uterine Artery Doppler Abnormalities for Prediction of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*, 2016; 66(Suppl 1): 212-6.

13. Agra IK, B. M. The effect of prenatally administered vaginal progesterone on uterine artery Doppler in asymptomatic twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016; 1016.
14. Alves JA, S. B. Referência de parâmetros Doppler das artérias uterinas entre 11 e 14 semanas em uma amostra da população da região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2013; 35: 357-62.
15. Amorim, M. M., Souza, A. S., Katz, L., & Coutinho, I. Predição da pré-eclampsia baseada em evidências. *Femina*, 2008; pp. 627-34.
16. Andrietti S, C. S. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 1002.
17. Beltrame RT, L. L. Medições automáticas e manuais do Doppler de velocimetria da artéria uterina em ovelhas grávidas. *Anim Reprod Sci*, 2017; 30027.
18. Bolin M, W. A.-I.-P. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *American Journal of Hypertension*, 2012; p. 1305.
19. Brown MA, L. M. The classification and diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy: Statement of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy*, 2001; 20: 9-14.
20. Browne VA, T.-J. L. High-end arteriolar resistance limits uterine artery blood flow and restricts fetal growth in preeclampsia and gestacional hypertension at high altitude. *Am J Physiol* 2011; 5, 300-305.
21. Buca D, P. G. Outcome in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction according to the umbilical artery Doppler pattern of the smaller twin: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016; p. 17362.
22. Contro E, M. E. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and reproductive biology*, 2010; 153: 143-7.
23. Crovetto F, T.S.S. First-trimester screening with specific algorithms for early-and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016; 48(3), 340-348.
24. Cunningham, F. G., MacDonald, P. C., & Gant, N. F. *Williams Obstetrícia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.
25. D'Anna, R. B. Adiponectin and insulin resistance in early and late-onset pre-eclampsia. *B. J. O. G.*, 2006; 113: 1264-69.
26. Gallo DM, W. D. Modelo de risco competitivo na triagem de Pré-eclampsia por fatores maternos e biomarcadores às 19-24 semanas de gestação. *Am J Obstet Gynecol*, 2015; 1016.
27. Hawkes RA, P. A. Uterine artery pulsatility and resistivity indices in pregnancy: Comparison of MRI and Doppler US. *Placenta*, 2016; 43: 35-40.

28. Khalil, A. N. How to... Practical advice on imaging-based techniques and investigations with accompanying slides and videoclips online. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 1-2.
29. Khong SL, K. S. Análise Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre na previsão de complicações posteriores da gravidez. *Dis Marcadores*, 2015; p. 679730.
30. Kumar M, G. U. Early prediction of hypertension during pregnancy in a low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016; pp. 132(2) : 159-164.
31. Lobmaier SM, F. F. Angiogenic factors vs Doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestacional-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2014; 43(5), 533-540.
32. Marchi L, Z. E. Intra- and Inter-observer reproducibility and generalizability of first trimester uterine artery pulsatility index by transabdominal and transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn*, 2016; pp. 1261-1269.
33. O" Gorman N, W. D. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation: comparison to NICE guidelines anda ACOG recommendatios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 17455.
34. Scazzocchio E, C. F. Validation of a firs-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; pp. 49: 188-193.