

ELOISA PEDROSO DE BARROS CORRÊA E SILVA

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA DA DOPPLERVELOCIMETRIA
DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICAS EM GESTANTES DE BAIXO RISCO**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof^a Dr^a FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

**Unicamp
2011**

ELOISA PEDROSO DE BARROS CORRÊA E SILVA

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA DA DOPPLERVELOCIMETRIA
DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICAS EM GESTANTES DE BAIXO RISCO**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.
Área de Concentração em Saúde Materna
e Perinatal.

ORIENTADOR: Profª Drª FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

**Unicamp
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

C817i

Corrêa-Silva, Eloisa Pedroso de Barros
Intervalos de referência da dopplervelocimetria da
artéria oftálmica em gestantes de baixo risco / Eloisa
Pedroso de Barros Corrêa e Silva. Campinas, SP :
[s.n.], 2011.

Orientador : Fernanda Garanhani de Castro Surita
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doppler, Ultrasonografia 2. Artéria. 3. Gestantes.
I. Surita, Fernanda Guaranhani de Castro. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Reference values of Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in low risk pregnancy

Keywords:

- Doppler, Ultrasonography
- Artery
- Pregnancy

| Titulação: Mestre em -Ciências da Saúde

Área de Concentração: Saúde Materna e Perinatal

Banca examinadora:

Profª. Drª. Fernanda Garanhani de Castro Surita

Profª. Drª. Nelson Sass

Profª. Drª. Mary Ângela Parpinelli

Data da defesa: 22-02-2011

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

C-1.
18:38

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: ELOISA PEDROSO DE BARROS CORRÊA E SILVA

Orientador: Prof^a Dr^a FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

Membros:

1.

2.

3.

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 22/02/2011

201124352

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais, Wilson e Lenir,
os quais foram exemplos de perseverança, dedicação, ética e honestidade.*

*À minhas irmãs Eleonora e Elena,
as quais sempre foram fontes de incentivo e de ajuda nos meus sonhos e conquistas.*

*Ao Rogério,
companheiro que me incentiva e auxilia em todos os projetos.*

Agradecimentos

À Profª Drª Fernanda Garanhani de Castro Surita, pelo apoio incondicional em todos os momentos, pelo voto de confiança e pela oportunidade concedida em desenvolver o projeto. Como orientadora se mostrou semelhante aos grandes mestres, acreditou e confiou em mim e conduziu-me a maiores reflexões.

Ao Profº Titular José Guilherme Cecatti, por viabilizar minha participação no universo da pós-graduação, pela colaboração e apoio intelectual, disponibilizado seu conhecimento sem restrição. Minha especial admiração e gratidão.

À Profª Drª Helaine Maria Besteti Pirez Milanez, pelo incentivo em várias fases do estudo, pela contribuição no encaminhamento de gestantes para a participação no estudo, além da sua participação essencial na qualificação do estudo.

À Profª Drª Egle Cristina Couto de Carvalho, pelo cuidado e tempo disponibilizado na avaliação do estudo, contribuindo com sugestões valiosas na fase de qualificação.

Ao Chefe do Setor de Ecografia CAISM/UNICAMP, Profº Drº Emílio Marussi, o qual permitiu e viabilizou a realização desta e de tantas outras pesquisas no setor de ecografia.

Aos amigos Cristiane Barbieri e João Renato Beninni, pela valiosa contribuição e participação no estudo.

À Sirlei Siani, pela dedicação e horas de estudo dispensadas na realização da análise estatística e pela disponibilidade em sanar todas as dúvidas, inúmeras vezes.

À todas as dedicadas funcionárias do setor de Ecografia do CAISM/UNICAMP, sem as quais o trabalho de coleta de dados certamente seria mais árduo.

Às funcionárias dos ambulatórios de obstetrícia do CAISM/UNICAMP, em especial à Enfermeira Zoraide Gregório, pelo interesse e disposição em colaborar sempre que solicitada sua ajuda,

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação de Tocoginecologia, sem os quais o curso de pós não aconteceria.

A todas as gestantes que fizeram parte do estudo, e que possibilitaram o projeto.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	viii
Summary	x
1. Introdução	12
2. Objetivos	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos.....	24
3. Sujeitos e Método	25
3.1. Desenho do estudo	25
3.2. Tamanho amostral.....	25
3.3. Seleção de sujeitos	26
3.4. Acompanhamento dos sujeitos	27
3.5. Variáveis e Conceitos.....	28
3.6. Técnicas do Exame	33
3.7. Dados	37
3.8. Análise Estatística	39
3.9. Controle de qualidade	41
3.10. Aspectos Éticos	41
4. Publicação.....	42
5. Discussão.....	68
6. Conclusões.....	73
7. Referências Bibliográficas.....	74
8. Anexos	80
8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	80
8.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados.....	82
8.3. Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	84
8.4. Anexo 4 – Histogramas da Distribuição dos Dados.....	86
8.5. Anexo 5 – Comparação das Medidas entre Olho Direito e Esquerdo	87

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- ACR** – Artéria Central da Retina
- AOF** – Artéria Oftálmica
- CAISM** – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- DPV** – Dopplervelocimetria
- DUM** – Data da Última Menstruação
- FCM** – Faculdade de Ciências Médicas
- IG** – Idade Gestacional
- IP** – Índice de Pulsatilidade
- IR** – Índice de Resistência
- P1** – Pico de Velocidade Sistólica
- PVD** – Pico de Velocidade Diastólica
- P2** – Segundo Pico de Velocidade
- RP** – Razão entre Picos de Velocidades
- R²** – Coeficiente de Determinação
- TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- US** – Ultrassonografia
- VM** – Velocidade Média

Resumo

Objetivo: Construir intervalos de referência para os índices da Dopplervelocimetria (DPV) da artéria oftálmica (AOF) e da artéria central da retina (ACR) em gestantes de baixo risco. Avaliar a reprodutibilidade da DPV no leito orbital. **Método:** Estudo observacional, longitudinal, com acompanhamento de 63 gestantes de baixo risco. Foram aferidos: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e pico de velocidade sistólica (P1) em ambas as artérias, além do segundo pico de velocidade (P2) e da razão entre picos de velocidades (RP) da AOF, em intervalos de duas semanas, para construção da curva longitudinal dos índices, ao longo da gestação. Para a análise estatística, foi aplicada regressão linear com modelo de efeitos aleatórios mistos, e foram avaliados os coeficientes de determinação (R^2) das correlações encontradas, estimando-se os percentis 5 e 95 para cada artéria em cada idade gestacional. A variabilidade intra e interobservador destas medidas foram avaliadas pelo Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI). **Resultados:** Foram realizados 2016 exames nas 63 gestantes acompanhadas, entre janeiro de 2008 e março de 2009. Não foi observada diferença entre as medidas realizadas no olho direito e esquerdo, quanto ao IP e ao IR da AOF e da ACR, e quanto à RP na AOF. Encontrou-se correlação entre o IP e o IR da AOF com idade

gestacional (IG) ($p < 0,0001$), com tendência à redução de ambos os índices com o aumento da IG. Encontrou-se correlação entre o IP da ACR e a IG ($p = 0,0009$), também com tendência à redução com o aumento da IG. Não foi observada correlação entre RP da AOF e a IG ($p = 0,7384$). Apesar das correlações observadas, todos os valores obtidos de R^2 foram próximos de zero; para o IP e o IR da AOF, foram de 0,0328 e 0,0402, respectivamente. Para IP da ACR o R^2 foi de 0,0278. Foram estabelecidos os valores de referência segundo IG, para IP e IR de ambas as artérias, e para RP da AOF. Na avaliação da reprodutibilidade do método, encontraram-se bons coeficientes de correlação intraclasse (CCI) entre as medidas realizadas pelo mesmo observador e por observadores diferentes. **Conclusão:** A avaliação unilateral da DPV orbital é factível para IP e IR da AOF e ACR, e para RP da AOF. Apesar da correlação significativa encontrada entre IG e as variáveis, IP e IR da AOF e IP da ACR, os valores de R^2 determinados foram baixos e os valores de referência encontrados apresentaram grande dispersão durante todo o período gestacional avaliado. O método apresenta boa reprodutibilidade intraobservador e interobservadores.

Palavras chaves: Dopplervelocimetria, artéria oftálmica, artéria central da retina, intervalos de referência, gestantes.

Summary

Objective: This study aimed to establish reference values for Doppler velocimetry of the ophthalmic artery (OA) and the central retinal artery (CRA) in low risk pregnancy. In addition, intraobserver and interobserver reproducibility of the method were also evaluated. **Method:** An observational and longitudinal study was performed with a group of 63 women with low risk pregnancy. The indices determined were: resistance index (RI), pulsatility index (PI) and peak systolic velocity (P1) for both arteries. In addition, second peak flow velocity (P2) and peak ratio (PR) of the OA were analyzed every two weeks, for longitudinal curve determination. For the statistical analyzes, linear regression with mixed models for longitudinal data was used. The coefficient of determination (R^2) was also determined, estimating the 5th and 95th percentiles for each artery in each gestational age. The intra and interobserver reproducibility of these measures were evaluated using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC). **Results:** Between January 2008 and March 2009 a total of 2016 exams were realized. No significant difference was observed for the measurements in the right and left eyes for PI and RI in the OA and in the CRA, and also PR in the OA. There was a significant correlation between PI and RI in the OA with gestational age (GA)

($p < 0.0001$), and also between PI in the CRA and GA ($p = 0.0009$); with a propensity for these parameters to reduce with an increase in GA. There was no correlation between PR in the OA and GA ($p = 0.7384$). Despite the observed correlations, all R^2 values were close to zero. For the PI and RI in the OA the values were 0.0328 and 0.0402, respectively. For the PI in the CRA the R^2 was 0.0278. Reference values based on GA were established for PI and RI in both arteries, and for PR in the OA. For assessment of the method reproducibility, there were obtained satisfactory correlation coefficients for the intra and interobserver reproducibility. **Conclusion:** The unilateral assessment of the orbital Doppler is feasible for determination of the PI and RI in the OA and CRA, and for the PR in the OA. Regardless of the significant correlation between GA and the variables, PI and RI in the OA and PI in the CRA, the R^2 values were low and the reference values had wide dispersion throughout the gestation. The method demonstrates satisfactory reproducibility.

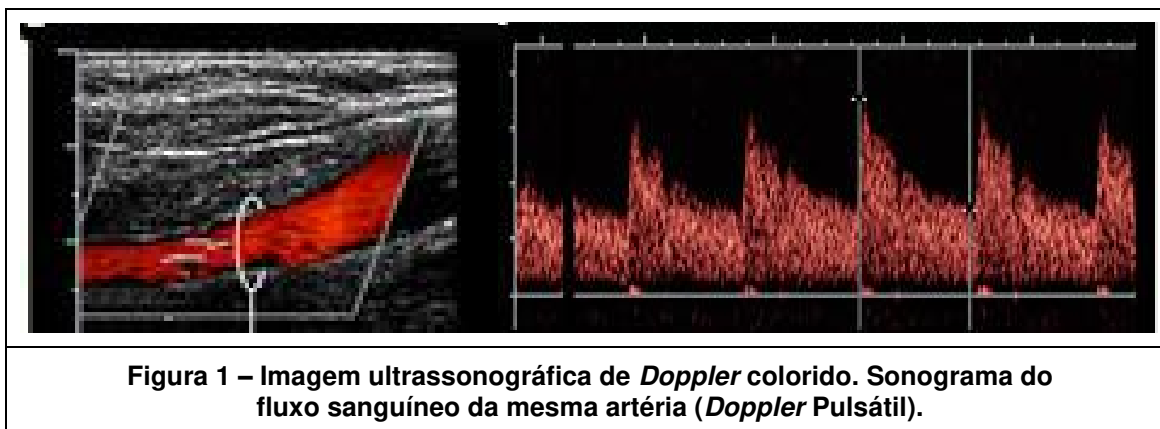
Key words: Doppler, ophthalmic artery, central retinal artery, reference values, pregnancy.

1. Introdução

DOPPLERVELOCIMETRIA

O efeito *Doppler* é uma característica observada nas ondas sonoras quando emanadas ou refletidas por um objeto que está em movimento. O método baseia-se no princípio que ondas sonoras emanadas/refletidas por um objeto mudam de frequência dependendo da direção e da velocidade de movimento do corpo (1). Através desse efeito, podemos detectar mudanças na frequência do som, as quais permitem uma estimativa da velocidade do fluxo sanguíneo através da reflexão das ondas emitidas pelo aparelho de ultrassonografia (US).

O exame de US com *Doppler* utiliza o sinal sonoro para formação das imagens coloridas do fluxo sanguíneo (*Doppler* colorido), e para a formação de sonogramas (*Doppler* pulsátil), nos quais o fluxo sanguíneo é representado graficamente pelas ondas de velocidade de fluxo (figura 1).



O *Doppler* colorido é utilizado para a identificação de vasos, e para a demonstração da presença e direção do fluxo sanguíneo nos mesmos. O chamado *Doppler* pulsátil ou espectral é utilizado para a formação de um sonograma do vaso investigado. Através do sonograma, podemos realizar análises qualitativas da forma da onda do vaso, além de calcular velocidades e diferentes índices para avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo, método também chamado de Dopplervelocimetria (DPV) (2).

Já está bem estabelecido que nas doenças hipertensivas da gestação, a DPV pode detectar alterações de fluxo em artérias maternas (3,4) e em vasos fetais, as quais são responsáveis por importantes consequências obstétricas, tais como restrição crescimento e óbito fetal (5,6,7). Estudo realizado com DPV nas artérias uterinas maternas, realizado entre 22 e 24 semanas de gestação, concluiu que a razão de chance de uma mulher com DPV alterada na artéria uterina desenvolver pré-eclâmpsia era seis vezes maior (8).

Nos últimos anos, a DPV das artérias uterinas vem sendo proposta como método não invasivo para análise da circulação útero-placentária. Supõe-se que, através desse método, podem-se identificar as pacientes com má adaptação da circulação útero-placentária, traduzida na observação de maior resistência neste leito vascular a partir de 24 semanas de gestação. No entanto, tal propedêutica ainda apresenta baixos valores preditivos, decorrentes da falta de padronização do método e da dependência da habilidade do examinador para obtenção de resultados confiáveis (9).

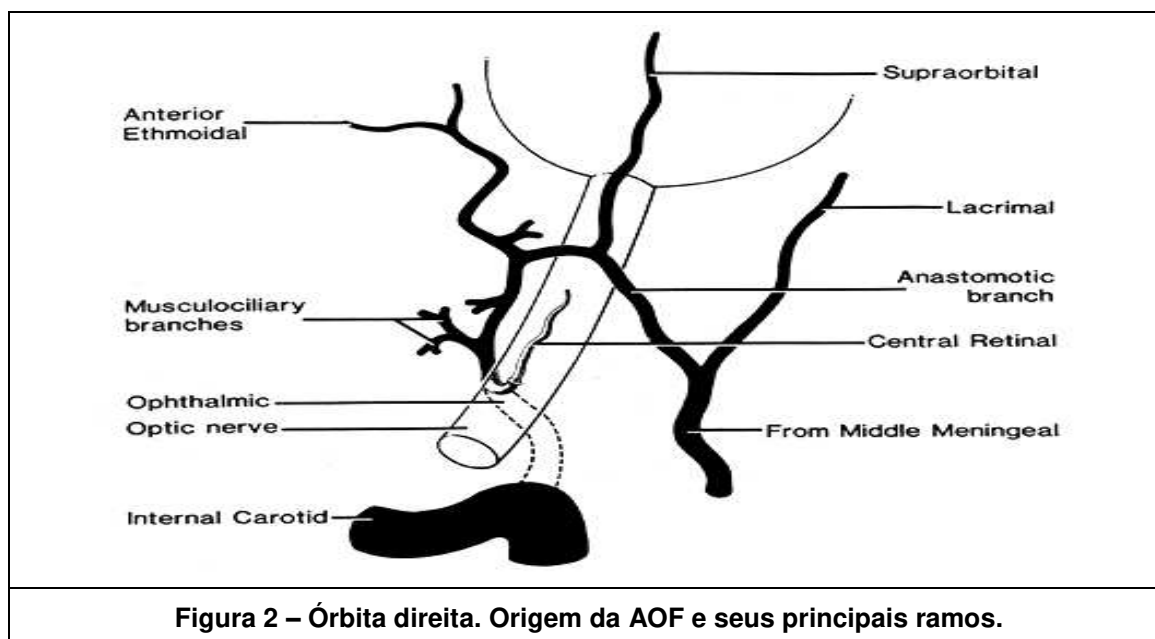
DOPPLERVELOCIMETRIA DOS VASOS ORBITAIS

A DPV dos vasos orbitais encontra-se descrita na literatura há mais de 20 anos (10,11). Através deste método é possível avaliar de forma quantitativa e qualitativa, o fluxo das diferentes artérias e veias do leito orbital (12). A partir do início da década de 90, a DPV do leito orbital tornou-se método útil na investigação das doenças oculares e orbitais (13).

Se inicialmente, tal avaliação ficava restrita ao estudo das doenças oftalmológicas, notou-se que, em virtude das características anatômicas e embriológicas compartilhadas entre os vasos intracranianos e as artérias orbitais, o que ocorre nesse território vascular pode, em parte, ser transposto para outros vasos cerebrais (14). Conjuntamente com o desenvolvimento dos equipamentos de US, aliado à necessidade de obter-se método não invasivo para o acesso à circulação cerebral, o exame *Doppler* do leito orbital permitiu a avaliação do

comportamento hemodinâmico dos vasos sanguíneos cerebrais de forma simples e não invasiva (15).

A artéria oftálmica (AOF) é responsável pela irrigação da órbita, sendo ramo direto da artéria carótida interna, este responsável por grande parte da irrigação cerebral (16). Na órbita, se localiza lateral ao nervo óptico, cruzando o mesmo de lateral para medial, e emitindo, após seu cruzamento, seus principais ramos: artéria central da retina (ACR), artérias músculo ciliares, artéria lacrimal, artéria etmoidal e artéria supra orbital (17) (figura 2). Com exceção da ACR, os outros ramos da AOF são de diminutas dimensões e de difícil identificação com o *Doppler* colorido.



A ACR se origina a partir da AOF, sendo o primeiro ramo desta artéria a ser emitido. Seu trajeto acompanha, e é paralelo ao do nervo óptico, terminando na retina sem ramificações ou anastomoses e, portanto, sendo responsável pela irrigação de território vascular de baixa resistência.

A AOF é componente do *shunt* que une o sistema carotídeo externo e o carotídeo interno, sendo responsável pela manutenção da irrigação adequada do sistema nervoso em situações de obstrução de um dos eixos, por exemplo, nas obstruções por aterosclerose da artéria Carótida Comum ou Interna (14).

A AOF apresenta, em condições normais, ascensão sistólica de alta velocidade e pico sistólico bem definido. Após o pico sistólico inicial, observamos na diástole, dois picos de elevações do fluxo sanguíneo, os quais a caracteriza como onda de velocidade de fluxo de padrão dicrótico. O fluxo diastólico mostra-se com menor velocidade, porém sempre positivo durante todo o ciclo cardíaco, sem nunca atingir a linha de base (17) (figura 3).

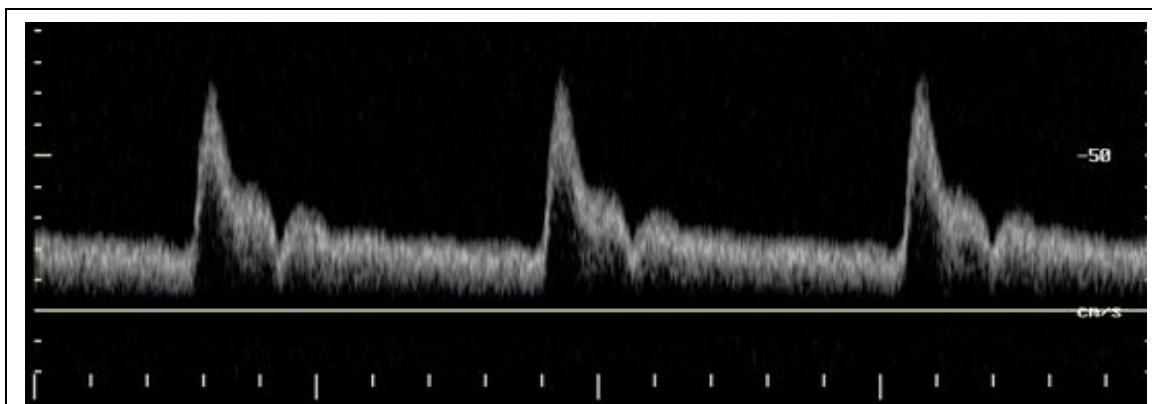
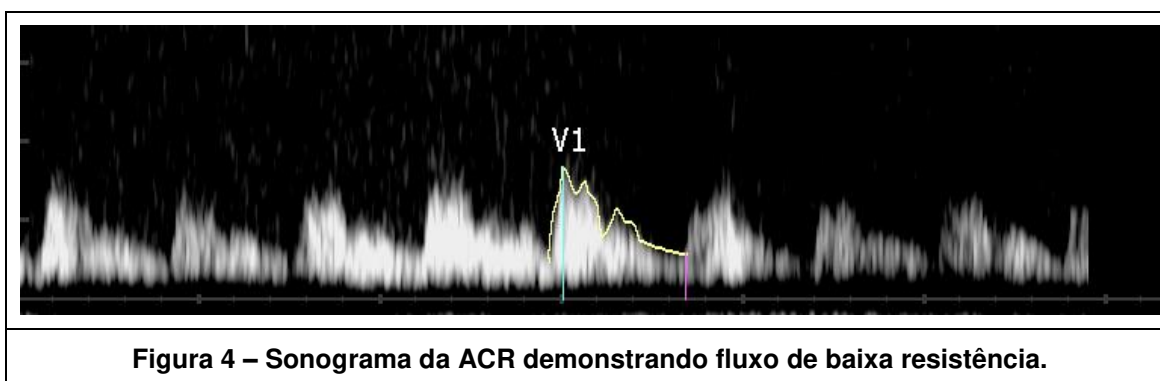


Figura 3 – Sonograma da AOF demonstrando seu padrão de fluxo dicrótico.

Por sua vez, a ACR normalmente apresenta fluxo sanguíneo de baixíssima resistência, caracterizado por ascensão sistólica de baixa velocidade, com pico sistólico menor do que da AOF. Não apresenta as duas elevações diastólicas características da AOF, tratando-se de onda com padrão monofásico, e apresentando diástole também sempre positiva (figura 4) (13,17).



DOPPLERVELOCIMETRIA ORBITAL EM GESTANTES

Nos últimos 18 anos, surgiram diversos estudos mostrando alterações hemodinâmicas na AOF em gestantes acometidas por síndromes hipertensivas, em comparação com gestantes normotensas (18,19,20). Tais estudos apresentam o intuito de discriminar gestantes com maior probabilidade de desenvolvimento de síndromes hipertensivas, e de selecionar aquelas que apresentam maior risco de apresentar quadros hipertensivos graves. O trabalho primordial que se refere aos índices da DPV na gestação humana foi publicado em 1992 por Hata, e sugere a DPV da AOF como método útil para a análise da hemodinâmica periférica da gestante, e para monitorar os efeitos do tratamento de pacientes com pré-eclâmpsia (19).

Sabe-se que a pré-eclâmpsia grave se caracteriza, entre outros achados clínicos e laboratoriais, pelo acometimento cerebral materno (encefalopatia hipertensiva), sendo este a causa principal de morte decorrente da hipertensão grave. Entre outros sinais e sintomas, encontramos na encefalopatia hipertensiva, alterações no exame de fundo de olho, queixa de escotomas cintilantes, visão turva, diplopia, amaurose, além de cefaléia, sendo estes achados considerados sinais eminentes de eclâmpsia. As alterações visuais podem ocorrer em 30 a 100% das gestantes com pré-eclâmpsia (21).

Para alguns autores, a eclâmpsia seria consequência da isquemia cerebral secundária à redução da perfusão do sistema nervoso devido um vasoespasmismo característico da pré-eclâmpsia. No entanto, outros estudos, como aqueles que avaliam os índices da DPV da AOF em gestantes hipertensas, sugerem que a eclâmpsia seria o resultado da perda do mecanismo de auto-regulação da circulação cerebral, com consequente hipóxia, edema cerebral e eventual hemorragia. A redução do fluxo arterial viria acompanhada do edema cerebral decorrente da lesão endotelial, a qual determina alterações na permeabilidade capilar e o rompimento de pequenos vasos. Alguns estudos têm demonstrado, através da DPV, sinais de vasodilatação no leito orbital em gestantes com pré-eclâmpsia, contrariando a teoria clássica de vasoconstricção sistêmica (7,19. 20,22,23,24).

Em 1995, Hata em estudo envolvendo 20 gestantes normotensas e nove gestantes com pré-eclâmpsia (sete gestantes com pré-eclâmpsia leve e duas com pré-eclâmpsia grave) comparou o fluxo na AOF pela técnica de DPV. Encontrou menor resistência no fluxo orbital em gestantes com pré-eclâmpsia

leve, em comparação com gestantes normais. Porém, seus achados sugerem que tal resistência, em gestantes com pré-eclâmpsia, passava a aumentar à medida que a doença se agravava (20).

Estudo de 2003 comparou um grupo de 30 gestantes com pré-eclâmpsia com grupo de 30 gestantes normotensas, com idades gestacionais (IG) comparáveis (25). Foram evidenciados IP e índice de resistência (IR) significativamente mais baixos no grupo com pré-eclâmpsia leve a moderada. No entanto, entre as hipertensas, num grupo cuja pré-eclâmpsia apresentou evolução mais grave, ocorreu aumento dos índices em relação ao grupo com pré-eclâmpsia leve. Os autores sugerem a hipótese de vasodilatação precoce, seguida de vasoespasmo arterial à medida que a doença se agrava, para explicar a dinâmica do fluxo sanguíneo orbital na evolução da pré-eclâmpsia.

De forma contrária, estudo de 1997 comparou o fluxo na AOF de mulheres não grávidas, normotensas, com o fluxo orbital de gestantes normotensas e de gestantes hipertensas. Encontrou os menores valores de IP nas pacientes com pré-eclâmpsia grave. Tal índice se correlacionou inversamente com a pressão arterial média. Os autores argumentaram que o IP reduzido na AOF de gestantes com pré-eclâmpsia grave pode ser interpretado como uma vasodilatação cerebral “forçada”, indicando estado de hiper-perfusão cerebral (22).

Uma comparação das mesmas características de fluxo da AOF em gestantes normotensas e com pré-eclâmpsia, estas apresentando ou não fotofobia, foi realizada em outro estudo, constatando vasodilatação acentuada

com diminuição da resistência em pacientes com pré-eclâmpsia, especialmente nos casos graves, que apresentavam fotofobia, corroborando a hipótese da hiper-perfusão cerebral (23).

Desde então, a literatura vem valorizando a pesquisa da hiper-perfusão orbital nas gestantes com pré-eclâmpsia, traduzida na redução do IP (24,26,27,28). Dois estudos publicados em 2002 relataram que a pré-eclâmpsia se associa a uma significativa redução da resistência vascular na AOF interpretada como hiper-perfusão orbital (7,27). Nesses dois estudos, também se sugeriu que o índice da DPV chamado de Razão entre Picos de Velocidades (RP), somente calculado em ondas de padrão dicrótico, como a AOF, seria um marcador sensível para detecção precoce de alterações hemodinâmicas na circulação orbital da gestante com pré-eclâmpsia. Este índice, descrito pela primeira vez nestes dois trabalhos, consiste na razão do segundo pico de velocidade (P2), presente na fase diastólica do sonograma da AOF, com o pico de velocidade sistólica (P1) da AOF ($RP=P2/P1$). Estes autores afirmam que em situações de hiper-perfusão orbital, como sugerido na pré-eclâmpsia, o P2 sofre elevação, e consequentemente a RP.

Por sua vez, Barbosa, em 2010, publicou estudo no qual evidenciou na pré-eclâmpsia grave, associada a encefalopatia hipertensiva, baixos valores do IR na AOF. Concluiu que o IR seria o melhor parâmetro para predição da encefalopatia hipertensiva na pré-eclâmpsia (28).

DOPPLERVELOCIMETRIA ORBITAL EM GESTANTES DE BAIXO RISCO

Apesar de muitos estudos apontarem alterações significativas na DPV da AOF em gestantes hipertensas. Nenhum estudo comparou as alterações descritas com intervalos fidedignos de referência, baseados em parâmetros bem estabelecidos da normalidade, relacionados com IG (29).

Mackenzie em 1995, em estudo transversal, envolvendo 126 gestantes normotensas, observou correlação negativa entre IP da ACR e IG, e entre IR da AOF e IG. Segundo suas observações, o IP da AOF não apresentava mudanças com a evolução da gestação. No mesmo estudo, descreveu as médias dos índices de normalidade numa população de gestantes normais com 20 a 40 semanas de gestação. Porém, incluiu em sua casuística pacientes fumantes (30). Hata em 1997, em outro estudo transversal, não encontrou diferenças no IP da AOF durante a evolução da gestação de 29 gestantes normais (22). Por sua vez, Ohno, em 1999, observou correlação negativa do IP da AOF com a evolução da IG em 118 gestantes normais (23), em outro estudo com delineamento transversal.

Já Diniz, em estudo transversal da análise do comportamento dos índices da DPV da AOF e da ACR durante a gestação normal, em 2005, não observou variações significativas dos índices da DPV com a evolução da gestação (29).

Apesar de tentarem estabelecer se existe ou não correlação entre os índices da DPV do leito orbital e IG, nas gestantes normotensas, nenhum desses estudos citados buscou estabelecer valores de referência para a normalidade.

Carneiro, em 2008, foi o primeiro autor a tentar estabelecer valores de referência para os índices da DPV na AOF em 276 gestantes normais. Neste estudo não foi observada correlação dos índices da DPV com IG, através de análise estatística utilizando regressão quantílica. O desenho do estudo foi prospectivo com corte transversal e não se avaliou a reprodutibilidade interobservador do método. Ao final, o autor estabeleceu os percentis 5 e 95 para o IP, IR e RP da AOF, não abordando os índices da ACR (31).

Oliveira, em 2009, observou, em análise transversal de 289 gestantes normais, correlação negativa entre IP e IR da AOF com IG (32). Nesse estudo foi realizada análise para o estabelecimento dos valores de referência dos índices da DPV da AOF relacionados à IG. No entanto, esse objetivo não foi alcançado devido aos baixos valores encontrados dos Coeficientes de Determinação (R^2) na análise de regressão linear. No mesmo estudo, foi realizada avaliação da variabilidade intraobservador, sendo encontrada boa concordância entre as medidas. Porém, não foi testada a variabilidade interobservadores do método.

Dessa forma, embora muitos estudos apontem a DPV do leito orbital como um parâmetro a mais para predizer a ocorrência ou mesmo a gravidade da pré-eclâmpsia, ainda são desconhecidos intervalos de referência para os índices da DPV orbital em gestantes normais, bem como o comportamento dos mesmos durante a evolução da gestação normal. Além disso, a reprodutibilidade do método ainda permanece pouco estudada (33,34,35).

Para que se conheçam melhor as alterações que ocorrem no leito vascular de gestante com doenças sistêmicas, como a pré-eclâmpsia, é importante que se tenham dados bem estabelecidos do padrão da gestação normal, preferencialmente a partir de estudos com desenho longitudinal. Tais valores de referência são fundamentais para o embasamento dos resultados obtidos nos estudos de doenças maternas e para a definição de parâmetros fidedignos de diagnóstico e seguimento. Tendo em vista a elevada prevalência e gravidade das síndromes hipertensivas na gestação, além da existência de poucos métodos diagnósticos de detecção precoce das alterações hemodinâmicas secundárias ao desenvolvimento da hipertensão, justifica-se a construção de intervalos de referência dos índices da DPV da AOF e ACR, e o conhecimento sobre o comportamento desses vasos ao longo da gestação normal. Tal conhecimento poderá contribuir para o estabelecimento da relação, ainda pouco definida na literatura, entre a ocorrência de síndromes hipertensivas e alterações da DPV nos vasos do leito orbital, além de ser fundamental para futura avaliação de casos patológicos e confirmação da real utilidade clínica desse método.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Construir intervalos de referência para os índices da DPV da AOF e da ACR maternas nas diferentes IG em gestantes de baixo risco.

2.2. Objetivos específicos

- Construir intervalos de referência, nas diferentes IG para:
 - Índice de Pulsatilidade (IP) da AOF e da ACR maternas.
 - Índice de Resistência (IR) da AOF e da ACR maternas.
 - Razão entre Picos de Velocidades (RP) da AOF materna.
- Avaliar a reprodutibilidade da DPV, quando empregada para avaliação na AOF e na ACR maternas de gestantes de baixo risco, quanto à variabilidade intraobservador e quanto à variabilidade interobservadores.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional descritivo longitudinal.

3.2. Tamanho amostral

O tamanho da amostra foi determinado levando-se em consideração a escassez de dados na literatura. Para definição de intervalos de referência, a curva longitudinal é estabelecida através de técnicas de regressão linear, tempo-dependentes, sendo necessário um tamanho amostral mínimo de 30 indivíduos para cada IG, de forma que a distribuição dos dados apresente tendência a seguir a normalidade, segundo o princípio do Teorema Central do Limite (36).

Como o estudo realizou seguimento longitudinal durante todo o período pré-natal, calculou-se acréscimo de 20% no valor amostral, levando-se em consideração, uma estimativa de perda do seguimento (37,38,39). Dessa forma, estimou-se um tamanho amostral mínimo necessário de 36 pacientes para cada IG.

3.3. Seleção de sujeitos

Foram convidadas a participar do estudo, gestantes normotensas, com IG inicial entre 19 e 22 semanas, acompanhadas nos ambulatórios de pré-natal localizados no Hospital da Mulher Prof Dr José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP), e nos centros de saúde dos bairros São Quirino e Barão Geraldo, localizados no município de Campinas.

3.3.1. Critérios de inclusão

- Gestação única, de baixo risco.
- IG inicial precisa, entre 19 e 22 semanas.
- Gestantes normotensas, não fumantes, não usuárias de drogas ilícitas.
- Ausência de doenças maternas que pudessem alterar parâmetros da DPV: vasculopatias, cardiopatias, endocrinopatias e anemias de qualquer etiologia.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pela gestante ou por seu responsável legal (Anexo 1).
- Concordância e disponibilidade da gestante em comparecer ao CAISM a cada duas semanas, para realização do exame de US, desde sua inclusão no estudo, até o final da gestação.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Doenças oculares maternas.
- História de hipertensão arterial crônica prévia à gestação.

- Presença de malformações fetais ou sinais precoces de restrição do crescimento fetal identificáveis pelo exame de US de admissão no estudo.
- Níveis pressóricos maiores ou iguais à 140/90mmhg, na consulta de admissão ao estudo.

3.3.3. Critérios de descontinuação no estudo

- Distúrbio hipertensivo, vasculopatia, cardiopatia, endocrinopatia ou anemias durante o acompanhamento pré-natal.
- Início do uso de medicações vasoativas, tabagismo ou uso de drogas ilícitas no acompanhamento pré-natal.
- Alterações no *Doppler* obstétrico e/ou restrição de crescimento fetal durante o acompanhamento pré-natal.
- Diagnóstico de malformações fetais durante o acompanhamento pré-natal.
- Não comparecimento da gestante a duas avaliações do estudo, consecutivas ou não.
- Gestantes que por qualquer motivo não desejavam mais participar do seguimento do estudo.

3.4. Acompanhamento dos sujeitos

As gestantes foram acompanhadas ao longo de toda a gestação, nas diferentes IG, a partir de sua entrada no estudo até o nascimento. Todo acompanhamento ecográfico foi realizado no setor de ecografia do CAISM/UNICAMP, a cada duas semanas, para obtenção dos dados e

construção da curva longitudinal. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo operador, no caso o pesquisador principal.

Durante o seguimento, em cada avaliação, inicialmente era realizada medida de peso materno e da pressão arterial materna (40), seguido de exame obstétrico com US e DPV das artérias uterinas maternas, artéria umbilical fetal e artéria cerebral média fetal. Após a realização destes, era realizado exame de DPV do leito orbital materno (AOF e ACR) em ambos os olhos.

Pacientes que desejaram, por algum motivo, não participar mais do estudo foram excluídas. Também foi interrompido o acompanhamento ecográfico daquelas que apresentaram durante o pré-natal, sinais e/ou sintomas de hipertensão, pacientes que iniciarem o uso de medicações com ação vasoativa, pacientes que apresentaram sinais de restrição do crescimento fetal, ou alterações dos índices da DPV na artéria umbilical ou na artéria cerebral média. Para todo caso excluído, foi recrutada nova gestante.

3.5. Variáveis e Conceitos

A seguir, serão apresentadas as variáveis do estudo, com suas respectivas definições e categorias.

3.5.1. Variável independente

- **Idade Gestacional (IG):** Calculada com base no exame de US realizado no 1º trimestre da gravidez, anotado no cartão pré-natal da gestante. Tal

informação foi sempre confirmada por ocasião da realização do exame de US para inclusão no estudo, e comparada com a IG calculada a partir da DUM. Quando ocorreu discordância entre a IG calculada pela DUM e aquela calculada pelo exame de US, prevaleceu a IG estimada pelo exame de US precoce (até 12 semanas). Quando o exame de US não estava disponível no cartão pré-natal, a IG foi calculada a partir da DUM, e confirmada pela US de inclusão no estudo. Quando as duas informações faltavam ou não eram confiáveis, o cálculo foi realizado considerando-se as médias de IG obtidas por predição, a partir de medidas do fêmur, diâmetro biparietal e circunferência craniana fetais obtidos no próprio exame US de inclusão no estudo, com o uso de curvas de normalidade já estabelecidas (41,42).

3.5.2. Variáveis dependentes

Índices da Dopplervelocimetria (DPV)

- **Índice de Pulsatilidade (IP):** descrito por Gosling & King em 1974 (43), confere o grau de impedância vascular ao fluxo sanguíneo, determinado pela relação da diferença entre o pico de velocidade sistólica (P1) e o pico de velocidade diastólica final (PVD), com a velocidade média (VM) da onda de velocidade de fluxo. Calculado na AOF e na ACR, em ambos os olhos.

$$IP = \frac{P1 - PVD}{VM}$$

- **Índice de Resistência (IR):** descrito por Pourcelot em 1975 (44), confere o grau de resistência vascular ao fluxo sanguíneo, sendo

determinado pela relação da diferença entre PVS e PVD, com o PVS. Calculado na AOF e na ACR, em ambos os olhos.

$$IR = \frac{P1 - PVD}{P1}$$

- **Pico de Velocidade Sistólica (P1):** definida em cm/s, representada pelo maior pico de velocidade do fluxo sanguíneo no sonograma da AOF e ACR (7,27,29,45). Calculado na AOF e na ACR, em ambos os olhos (Figura 5).
- **Segundo Pico de Velocidade (P2):** definida em cm/s, representada pelo segundo pico de velocidade no sonograma da AOF, de ocorrência na fase diastólica do ciclo (7,27,29,45). Encontrado apenas em ondas de velocidade de fluxo com padrão dicrótico (29), portanto, calculado apenas na AOF, em ambos os olhos (Figura 5).

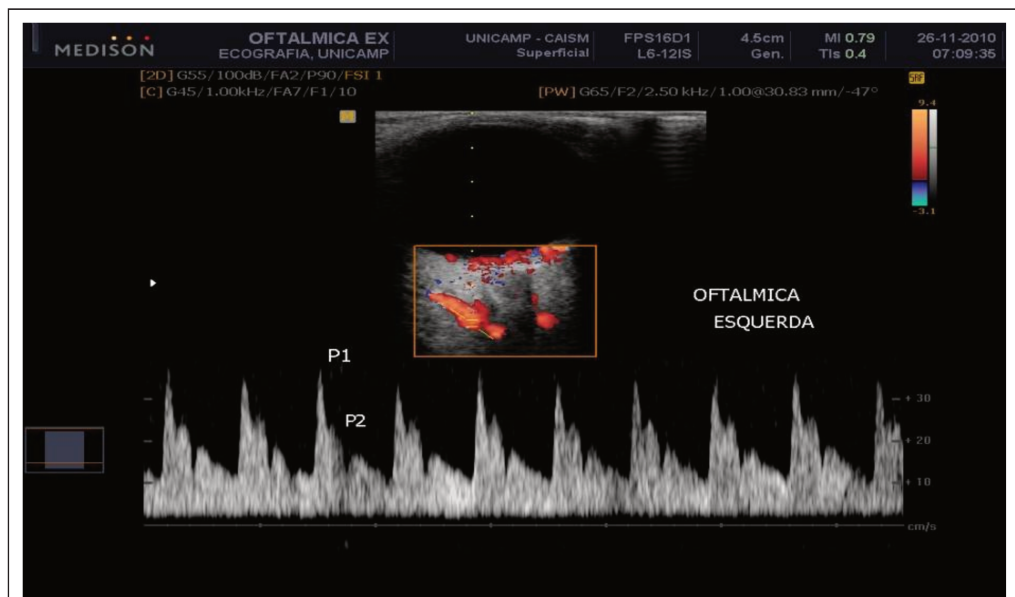
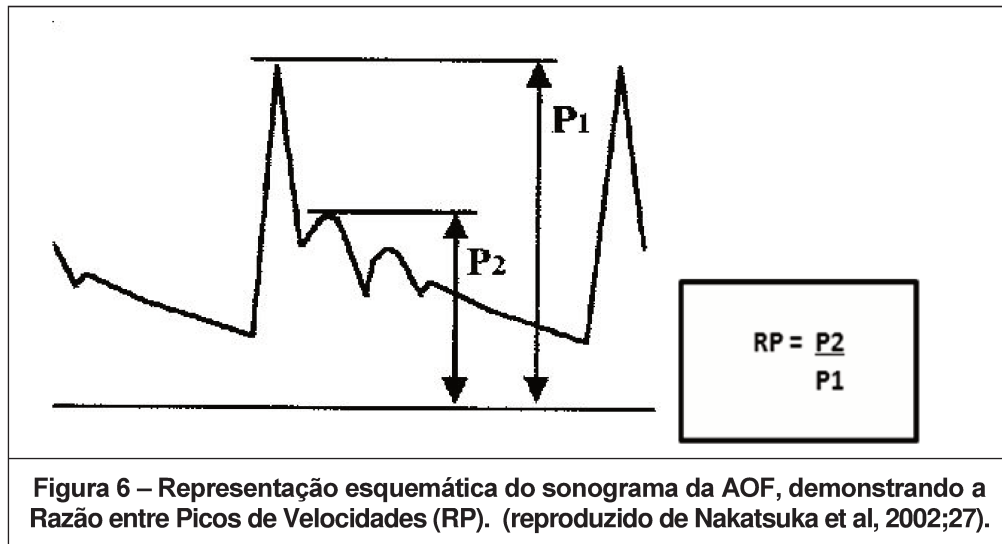


Figura 5 – Representação do sonograma da AOF e do Pico de Velocidade Sistólica (P1) e do Segundo Pico de Velocidade (P2).

- **Razão entre Picos de Velocidades (RP):** índice descrito por Takata & Nakatsuka em 2002 (7,27); é definido pela razão entre o P2 e o P1 da AOF (figura 6). É considerado índice específico de ondas com fluxo dicrótico, sendo exclusivo da AOF e não calculado na ACR (30). Calculado na AOF, em ambos os olhos.



3.5.3. Variáveis de caracterização da amostra

- **Pressão Arterial:** realizada medição no membro superior direito da gestante, em todas as avaliações da paciente (40).
- **Idade Materna:** Número de anos completos de vida da gestante até o momento da inclusão no estudo, obtido a partir da data de nascimento da paciente.
- **Índice de Massa Corpórea (IMC):** definido pela relação entre a massa corporal da gestante em quilogramas (Kg) pela sua altura ao quadrado. Definido em faixas: peso abaixo do normal ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$), peso normal ($18,5\text{--}25,9 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($26\text{--}30 \text{ Kg/m}^2$) e obesidade ($>30 \text{ Kg/m}^2$) (46).

- **Número de Gestações:** número de vezes que a paciente engravidou, informado na entrevista no momento da realização da US para inclusão no estudo: de 0 a 10.
- **Paridade:** número de partos anteriores, referidos pela mulher, independente da via, após 22 semanas de IG.
- **Antecedente de Aborto:** história anterior de perda gestacional com até 22 semanas de gestação ou com peso do concepto menor ou igual a 500 gramas.
- **Fenótipo racial predominante:** referido pela mulher, podendo ser branca, parda, negra ou amarelo.
- **Via de parto:** definida como a via pela qual a sua gestação terminou, podendo ser por via vaginal ou abdominal. Informação obtida a partir de revisão do prontuário médico ou referida pela mãe.
- **IG ao parto:** IG na qual a gestação terminou, obtida a partir de revisão do prontuário médico ou referida pela mãe.
- **Peso fetal ao nascimento:** primeira medida da massa corporal do concepto após o parto, definido em quilogramas (Kg). Informação obtida a partir da revisão do prontuário médico ou referida pela mãe.
- **Apgar:** índice de avaliação das condições de nascimento do neonato, calculado pelo neonatologista no momento do nascimento, incluindo os seguintes parâmetros: cor, tônus muscular, respiração, frequência cardíaca e choro, obtido a partir de revisão do prontuário médico ou referido pela mãe: de 0 a 10.(47).
- **Adequação do peso fetal ao nascimento:** trata-se da adequação do crescimento fetal em relação à IG, avaliada a partir da curva de

crescimento intrauterino de Battaglia & Lubchenco (1967), a qual relaciona peso de nascimento, comprimento e circunferência craniana à IG. A partir dela, identifica-se ao nascer, nove categorias de crescimento fetal para recém nascidos a termo, pré-termo e pós-termo: pequenos (PIG), adequados (AIG) e grandes para a IG (GIG) (48).

3.6. Técnicas do Exame

3.6.1. Medidas Dopplervelocimétricas

As medidas dos índices da DPV foram realizadas após a realização de exame obstétrico prévio. O exame de DPV orbital foi realizado com as gestantes em decúbito levemente lateralizado esquerdo, obedecendo à técnica descrita em 1991 por Lieb (13). Pequena quantidade de gel de condução de ondas de US foi aplicada sobre as pálpebras das pacientes, as quais permaneciam cerradas durante o exame.

Foi utilizado para avaliação da DPV, transdutor linear de alta frequência, 7,5MHz (Transdutor - SP 10–16; Equipamento – Voluson 730 Expert, *GE Medical Systems*, Kretztechnik, 4871, Zipf, Áustria), tomando-se o cuidado de não efetuar pressão sobre o globo ocular, a fim de não provocar erros nas medidas das velocidades de fluxo.

Através da DPV colorida, a AOF foi individualizada, localizada em plano mais profundo ao do globo ocular, distando cerca de 15mm da órbita, lateral ao nervo óptico (28). Para correta identificação da AOF, foi realizado estudo do seu trajeto, feito a partir do ápice da órbita ocular, observando seu cruzamento com

o nervo óptico e, em seguida, o reconhecimento da onda espectral da AOF, através do *Doppler* pulsátil.

Para a identificação da ACR, a janela de amostra era colocada a cerca de 2-4mm atrás do globo ocular, observando o trajeto da artéria paralelo ao nervo óptico.

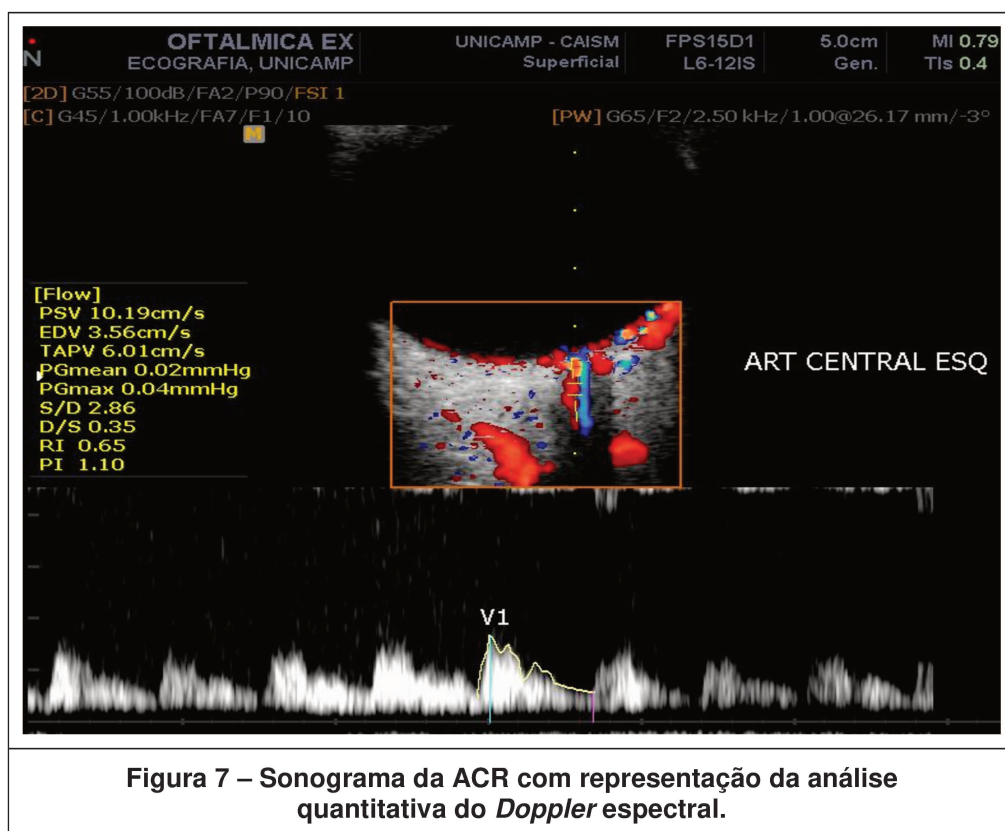
O *Doppler* Pulsátil foi utilizado para a obtenção das ondas de velocidade de fluxo dos vasos em estudo, após a correção do ângulo de insonação (menor de 20 graus) para minimizar erros na medida das velocidades. Utilizou-se filtro de 50Hz e frequência de repetição de pulso de 125kHz, com amostra de volume de 2,0mm. Quanto à potência de saída do feixe sonoro, todos os equipamentos de US têm sua saída limitada abaixo da potência de lesão (menor de 100mW/cm²).

Tomou-se o cuidado de realizar as medidas da DPV da AOF na maior profundidade possível, e sempre na mesma profundidade, antes desta emitir seus ramos. Foram registradas pelo menos duas ondas de velocidade de fluxo com padrão semelhante, e escolhido uma onda para aferição dos índices da DPV. A avaliação do estudo do leito orbital, incluindo a análise do *Doppler* colorido e do *Doppler* espectral teve duração média de 5 minutos em cada olho.

Após a análise espectral com *Doppler* Pulsátil, foi realizada a aferição dos índices da DPV. Por intermédio de recurso eletrônico próprio do equipamento de US, foram calculados, de forma automática: IP, IR, P1 e PVD. Por sua vez, o P2 foi calculado de forma manual, pelo pesquisador principal, no

sonograma da AOF representado na tela de vídeo do aparelho. A RP foi calculada em planilha do programa *Office Excel* para *Windows* (Microsoft[®] Corporation, Redmond, WA, EUA), utilizando-se a fórmula descrita no item anterior. Assim, os seguintes parâmetros da DPV, conceituados acima como variáveis dependentes, foram aferidos, em ambos os olhos:

- Índice de Resistência (IR) na AOF e na ACR
- Índice de Pulsatilidade (IP) na AOF e na ACR
- Pico de Velocidade Sistólica (P1) na AOF e na ACR
- Segundo Pico de Velocidade (P2) na AOF
- Razão entre os Picos de Velocidades (RP) na AOF



3.6.2. Medidas bidimensionais

Na realização do exame obstétrico foram realizadas as seguintes medidas biométricas do feto:

- **Medida Diâmetro Biparietal (DBP):** Realizada em corte padronizado, axial do pólo cefálico fetal. Sendo observados os pontos de referência previamente estabelecidos em outros estudos (41,42,49,50,51): núcleos talâmicos, cavidade do septo pelúcido e foice do cérebro. Os calibradores de medida são posicionados na superfície externa da tábua óssea craniana proximal ao transdutor e na superfície interna da tábua óssea craniana distal ao transdutor, devendo a medida ser perpendicular à foice, e a meio caminho entre a fronte e o occipício.
- **Medida Diâmetro Occípito-Frontal (DOF):** Aferido no mesmo corte utilizado para a medida do DBP; na altura da foice, com os calibradores de medida posicionados na superfície externa da calota craniana, tanto na região frontal como na região occipital (41,42,49,50,51).
- **Medida Circunferência Craniana (CC):** Realizada no mesmo corte utilizado para a medida do DBP. Neste, inicialmente, o DBP é aferido e, em seguida, o DOF. O cálculo da CC é obtido com a fórmula da elipse modificada: $CC = (DBP + DOF) \times 1,62$ (41,42,49,50,51).
- **Medida Circunferência Abdominal (CA):** Realizada em corte padronizado, axial do abdome fetal. Sendo observados os pontos de referência, previamente estabelecidos em outros estudos (41,42,49,50,51): a imagem do estômago, do seio portal (comunicação entre a veia umbilical esquerda e o ramo portal esquerdo) e do corpo vertebral. Dois diâmetros perpendiculares são medidos, o Diâmetro Ântero-Posterior (DAAP) e o Diâmetro Ântero-Transverso (DAT), devendo seu cruzamento ocorrer no meio da imagem do corte abdominal. Os calibradores de

medidas para estes dois diâmetros serão posicionados na superfície da pele do abdome fetal. O cálculo da CA será obtido com a fórmula da elipse: $CA = (DAAP + DAT) \times 1,57$.

- **Medida do Comprimento Femural (CF):** Realizada em corte longitudinal da coxa. Toda a imagem da diáfise femural deve ser demonstrada na tela, sendo que os calibradores de medida eram posicionados em suas extremidades (41).

3.7. Dados

3.7.1. Instrumentos para coleta de dados

Os dados clínicos relativos à gestação foram coletados em entrevista direta com a paciente, ou colhidos a partir da verificação do cartão de pré-natal, ou em consultas aos prontuários das pacientes atendidas no CAISM/UNICAMP.

Informações relevantes sobre a gestação, paridade, IG, condições patológicas, antecedentes clínicos e obstétricos foram coletados para adequada caracterização de cada caso e inclusão nos critérios do estudo.

Os dados relativos ao fluxo da AOF e da ACR maternas foram obtidos em exame de US utilizando o método da DPV no leito orbital materno, em ambos os olhos. O exame sempre foi realizado pelo mesmo operador. Foi utilizada adequada aparelhagem para a realização dos exames, detalhado em tópico anterior. As imagens sonográficas de todos os exames realizados durante a pesquisa foram armazenadas em dispositivo apropriado de *Hard Disk (HD)* externo. Os dados obtidos foram registrados em uma ficha de coleta de dados (Anexo 2) e

posteriormente transferidos para planilha do programa *Office Excel* para *Windows* (*Microsoft*[®] Corporation, Redmond, WA, EUA). Dados relacionados ao parto e ao recém nascido foram obtidos a partir dos prontuários médicos.

3.7.2. Coleta de dados

Os dados foram coletados pela pesquisadora, após seleção das gestantes participantes, e após a assinatura do TCLE (Anexo 1). As gestantes incluídas eram agendadas em horários determinados, a cada duas semanas, desde sua inclusão no estudo até o final da gestação, para a realização dos exames obstétricos e exames de DPV da AOF e da ACR, em ambos os olhos.

Para o cálculo da variabilidade intraobservador, a pesquisadora principal realizou duas medidas consecutivas, dos mesmos parâmetros da DPV, no mesmo olho, em ambas as artérias, de maneira cega, em 17 gestantes.

Para o cálculo da variabilidade interobservador, foram realizados dois exames consecutivos, calculados os mesmos parâmetros da DPV, em ambas as artérias, no mesmo olho, em 20 gestantes, por dois pesquisadores diferentes, os quais realizaram medidas individuais, de forma cega.

3.7.3. Processamento e análise dos dados

Para formação e gerenciamento do banco de dados, além de cálculos estatísticos, elaboração de gráficos e tabelas foi utilizada planilha do programa *Office Excel* para *Windows* (*Microsoft*[®] Corporation, Redmond, WA, EUA). O

processamento e a análise de dados foram feitos assumindo-se nível de significância de 5%. Os softwares utilizados para análise estatística foram: SAS versão 9.2 (*SAS Institute Corporation, Cary, NC, EUA*), e o JMP 9.0 (*SAS Institute Corporation, Cary, NC, EUA*).

3.8. Análise Estatística

3.8.1. Análise descritiva das variáveis de caracterização da amostra

A análise descritiva das variáveis de caracterização da população foi realizada pelo cálculo das médias, desvios padrões, medianas e frequências.

3.8.2. Análise da relação entre os índices da DPV e a IG

A análise de dados longitudinais requer que cada sujeito incluído na amostra apresente informações não faltantes em todos os momentos avaliados. Dessa forma, foram avaliados somente sujeitos não descontinuados em pelo menos oito exames consecutivos.

As medidas dos índices da DPV de cada artéria (AOF e ACR) foram realizadas em ambos os olhos, direito e esquerdo, e comparadas por meio de testes pareados: *t de Student* e *Wilcoxon* (no caso de dados sem distribuição normal). Para as medidas que não apresentaram diferença significativa entre os olhos, foi obtida uma média entre os olhos. Para as que apresentaram diferença entre os olhos, as transformações e curvas foram realizadas separadamente para cada olho.

Os dados foram avaliados quanto à distribuição normal, através de histogramas e do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As medidas finais foram avaliadas, e para as que não apresentaram aderência à curva, transformações como raiz quadrada, raiz cúbica, exponencial e logaritmo do logaritmo, foram aplicadas, com o intuito de se reduzir a assimetria dos dados. O objetivo das transformações foi atender à pré-suposição de normalidade, exigida pela técnica estatística empregada na definição dos intervalos.

Para a definição dos intervalos de referência, foi aplicada regressão linear longitudinal com modelo de efeitos aleatórios mistos, na qual a dependência entre os valores obtidos a cada exame é considerada na estimativa dos parâmetros do modelo (52). Os modelos foram avaliados quanto aos resíduos, estimativas, intervalos de confiança, valor-p do parâmetro e quanto ao coeficiente de determinação (R^2). Modelos levando em consideração polinômios quadráticos (IG^2) também foram estudados; estes apresentaram estatísticas semelhantes, porém de menor robustez que modelos de polinômio de primeiro grau, sendo assim não foram apresentados nos resultados.

3.8.3. Análise da variabilidade intra e inter observador

Para o cálculo da variabilidade intraobservador, as duas medidas realizadas no mesmo olho pelo mesmo pesquisador, foram comparadas pelo índice de correlação intraclass. O mesmo índice foi utilizado para cálculo da variabilidade interobservador. O nível de significância assumido foi de 5%.

3.9. Controle de qualidade

O próprio estudo já inclui o controle de qualidade avaliando a reprodutibilidade do método de DPV na avaliação do fluxo sanguíneo na AOF e ACR maternas.

3.10. Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo CEP da FCM/UNICAMP, nº 884/2007 (Anexo 3). Todas as gestantes incluídas no estudo, ou seus responsáveis legais, assinaram TCLE aprovado pelo CEP da FCM/UNICAMP.

4. Publicação

28/01/2011 ScholarOne Manuscripts

  **ULTRASOUND**
isuog in Obstetrics & Gynecology

[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)

SCHOLARONE™
Manuscripts

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as fernanda surita

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

Manuscript ID: UOG-2011-0061

Title: Reference values of Doppler velocimetry of the ophthalmic and central retinal arteries in low risk pregnancy

Authors: Corrêa-Silva, Eloisa
surita, fernanda
Barbieri, Cristiane
Cecatti, José

Date Submitted: 28-Jan-2011

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.5.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2010. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

Reference values of Doppler velocimetry of the ophthalmic and central retinal arteries in low risk pregnancy

Eloisa Pedroso Corrêa-Silva¹

Fernanda Garanhani Surita²

Cristiane Barbieri³

Sirlei Siani⁴

José Guilherme Cecatti⁵

1. Medical sonographer/ Master student in Obstetrics and Gynecology of FCM/UNICAMP, University of Campinas, Brazil.
2. Assistant Professor, PhD from the Department of Obstetrics and Gynecology, FCM/UNICAMP, University of Campinas, Brazil.
3. Medical sonographer of the Ultrasound Unit of CAISM/UNICAMP, University of Campinas, Brazil.
4. Statistician; PhD student in Obstetrics and Gynecology of FCM/UNICAMP, University of Campinas, Brazil.
5. Full Professor of Obstetrics from the Department of Obstetrics and Gynecology, FCM/UNICAMP, University of Campinas, Brazil.

Institution:

Women's Hospital Prof. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP)

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences

University of Campinas (UNICAMP)

Address for correspondence:

Fernanda Garanhani Surita

R. Alexander Fleming, 101 Cidade Universitária

13083-881 Campinas, SP, Brazil

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP)

Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

Phone: +55-19-35219304, Fax: +55-19-35219305

E-mail: surita@unicamp.br

Abstract

Objective: to establish reference values for Doppler velocimetry of the ophthalmic artery (OA) and the central retinal artery (CRA) in low risk pregnancy. **Method:** A group of 63 low risk pregnant women was followed with ultrasound scans performed every two weeks for determining resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak systolic velocity (P1) for both arteries, the flow velocity of the second peak (P2) and peak ratio (PR) of the OA. For statistical analyses, linear regression with mixed models for longitudinal data was used. The coefficient of determination (R^2) was used, estimating the 5th and 95th percentiles for each parameter in each gestational age (GA). Intra and interobserver variability of these measures were evaluated using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC). **Results:** there were no significant differences between the right and left eyes. There was a significant correlation between PI and RI in the OA with GA, and also between PI in the CRA and GA; with a trend of reduction with GA. There was no correlation between PR in the OA and GA. However all R^2 values were close to zero. Reference values of PI and RI in both arteries and of PR in the OA were established for GA. Intra and interobserver variabilities were considered satisfactory. **Conclusion:** The unilateral assessment of the orbital Doppler is feasible. Regardless of the significant correlation between GA and PI and RI in the OA and PI in the CRA, the R^2 values were low. The method demonstrated satisfactory reproducibility. **Key words:** Doppler, ophthalmic artery, central retinal artery, reference values, pregnancy.

1. Introduction

Doppler velocimetry has been used for the study of orbital circulation and for assessment of ocular and retro bulbar diseases during the last twenty years (1,2). The technique is useful for both quantitative and qualitative evaluation of orbital circulation (3,4). If initially the method was restricted to the study of ophthalmic diseases, it has been proposed as an instrument in propaedeutic of systemic diseases as preeclampsia (5) due to its embryological, anatomical and functional similarities with intracranial circulation. The ophthalmic artery (OA), responsible for the orbital blood supply, is a direct branch of the internal carotid artery and is part of the shunt between the internal and external carotid arteries, consequently, it maintains adequate cerebral blood supply in the event of occlusion of one of the axis (6).

For the past 18 years studies demonstrated hemodynamic alterations of the OA in women with preeclampsia compared to normotensive pregnant women (7,8,9). These studies aimed to identify pregnant women at higher risk for PE, as well as for a severe clinical course, considering that in PE, visual disturbances occur in around 30% to 100% of the women (10).

Research focusing on the value of the ocular hyperperfusion in pregnant women with PE, have been showed reduction of the pulsatility index (PI) of the OA (9,11,12,13). Although many studies recognize significant changes in Doppler velocimetry of the OA in hypertensive pregnant women, few publications have focused on the alterations of Doppler velocimetry indices of the orbital vessels in low risk pregnancy (14). Therefore, the reference values of Doppler velocimetry parameters of orbital vessels in healthy pregnancies remain still unclear. The

estimation of reference values obtained from low risk pregnancies, and the study of possible variation sources of these values are essential for defining reliable parameters for diagnosis and follow up of hypertensive pregnant women.

Therefore the purpose of the present study was to determine reference values for Doppler indices of the OA and central retinal artery (CRA) at different gestational ages (GA) in low risk pregnancies. In addition, the study evaluated the reproducibility of the method.

2. Patients and Method

This longitudinal observational study included 63 low risk pregnant women followed at the prenatal outpatient clinic of the Women's Hospital of the University of Campinas and at other medical centers from the city of Campinas. Ultrasound exams started between 19 and 22 weeks of gestation and continued until delivery; Doppler velocimetry was assessed every two weeks for estimating the indices for a longitudinal reference curve. During each exam, bilateral orbital Doppler was performed in the maternal OA and CRA, as well as an obstetric ultrasound (US) evaluation. The study was approved by the Institutional Review Board prior to initiation. Only pregnant women who agreed to participate after reading and signing an informed consent were included in the study.

We included pregnant women with singleton pregnancy, normotensive, non-smokers, no-drug users, without any vascular disorders or other diseases that could possibly interfere with Doppler measurements. Reasons for exclusion were ocular diseases, fetal malformations or intrauterine fetal growth restriction. For statistical analysis only subjects with at least eight consecutive examinations

and who did not develop any of the exclusion reasons were included. GA was calculated based on first trimester US examination. If the US data were not available, GA was calculated according to the first day of the last menstrual period, and confirmed by the US scan performed for inclusion in the study.

All exams were performed by the first author using a 7.5MHz high frequency linear probe transducer (Transducer - SP 10–16; Voluson 730 Expert, *GE Medical Systems*, Austria). Each patient was placed in supine position, with a slight lateral left turn, following the technique described in 1991 by Lieb (15). Small amount of acoustic gel was applied on the upper eyelid; the transducer was then laid over the closed eye minimizing pressure on the ocular globe to avoid alteration of flow velocity measurements. A 50-Hz wall filter setting was used, with a frequency of pulse repetition of 125kHz and volume sample of 2mm for arterial analysis. The incidence angle of the insonation was less than 20°.

Using color Doppler, the OA was visualized, with a distance of approximately 15 mm from the orbit, lateral to the optic nerve (16). For correct identification of the OA, its course was determined by recognition of the spectral curve. For identification of the CRA, sample volume was placed approximately 2-4mm from the ocular globe, observing the course parallel to the optic nerve. Pulsed Doppler analysis was used for determination of flow velocity waveforms (FVW) of both vessels. At least two consecutive FVW with similar characteristics were registered in each eye; one of these FVW was selected for calculation of Doppler velocimetry indices. The following indices were assessed: resistance index (RI), pulsatility index (PI) and peak of systolic velocity (P1) for both arteries. In addition, the flow velocity of the second peak (P2) and peak ratio

(PR) of the OA were analyzed. P2 is represented by the second velocity peak in the OA sonogram (Figure 1), whereas the PR is defined as the ratio of P2 to that of the initial P1 ($PR=P2/P1$). Both P2 and PR are specific of a FVW with dicrotic pattern, and are calculated only for the OA (12,14,17,18).

Data were submitted to statistical analysis using the softwares SAS 9.2 and JMP 9.0 (*SAS Institute Corporation*, Cary, NC, USA). For the descriptive analysis, were calculated the mean, standard deviation, median and frequency of the variables. Doppler velocimetry indices of the OA and CRA were assessed in the right and left eyes; when there was no difference between the measurements in each eye, a mean was obtained for these measurements. For indices showing significant difference between right and left eye, transformations and statistical curves were analyzed based on the individual measurement of each eye. Differences between the values from right and left eye were evaluated using paired Student's *t* test and Wilcoxon signed rank test. Normality of the data was determined by histograms and the Kolmogorov-Smirnov test. The final measurements were analyzed for normal distribution; for the measurements that did not present adherence to the curve, power transformation was applied. For determination of reference values, a linear regression was used with linear mixed models for longitudinal data (19). Residues, estimative, confidence interval, *P*-value and coefficient of determination (R^2) of the model were determined. For the method reproducibility, intra and interobserver variability were analyzed using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC). The level of significance was 5% for all tests.

3. Results

Between January 2008 and March 2009, 120 low risk pregnant women were invited to participate in the study, with initial GA between 19 and 22 weeks. Within this group, 96 (80%) met the inclusion criteria and agreed to be enrolled in the study. A total of 24 women (20%) were considered not eligible or did not accept participation due to different reasons. Within the group of women enrolled, 63 (65.6%) completed the longitudinal follow up, while 33 (34.4%) failed to complete the study for a variety of reasons: incomplete follow up (25 cases, 26%), desistance for personal reasons (4 women, 4.2%), alteration of obstetric *Doppler* during follow-up (2 women, 2.1%) and development of preeclampsia during pregnancy (2 women, 2.1%) (Figure 2). Exams were routinely performed in a two weeks interval; each women considered for the analysis had a minimum of 8 consecutive evaluations resulting in 2016 Doppler velocimetry assessments of the vessels of interest. In each evaluation, the indices of the two arteries of interest (OA and CRA) were evaluated in both eyes.

General characteristics of the population included in the study were described in Table 1. There was predominance of white pregnant women (68.2%), with mean age of 24.4 years (± 6.6), weight within the normal BMI band (57.1%), nulliparous (66.7%) and with no previous occurrence of abortion (90.5%).

There were no significant differences for Doppler velocimetry indices between right and left eye, for PI and RI of the OA and CRA, as well as for the PR of the OA. Therefore, with the exception of velocity peak measurements, it was observed an agreement between the measurements of both eyes (Table 2).

The use of histograms and the Kolmogorov-Smirnov test confirmed a normal distribution only for the PI and RI values for both vessels. PR of the OA and peak velocity measurements of both arteries had a non-normal distribution. In these cases, the most appropriate numerical transformations were performed for each parameter (Table 3).

Linear regression analysis demonstrated an inverse correlation between PI and RI of the OA with GA ($p < 0.0001$), with a decrease of both with the increase in GA (Table 3 and 4). There was also a correlation between PI of the CRA and GA ($p = 0.0009$), again with a decrease with the increase of GA (Table 3 and 5). P1 of the OA for right and left eyes had a direct correlation with GA ($p = 0.0272$ and $p = 0.0243$, respectively), showing an increase with the increase in GA (Table 3). There was no correlation between PR of the OA and GA ($p = 0.7384$). Similarly, P2 of the OA was not correlated with GA, and the same between P1 and RI of the CRA with GA (Table 3). For the correlation of PI and RI of the OA with GA, the calculated R^2 values were 0.0328 and 0.0402, respectively. The correlation between the PI of the CRA with GA had a R^2 value of 0.0278. (Table 3).

The estimated 5th and 95th percentile for Doppler velocimetry indices of the OA are shown in Table 4, and the 5th and 95th percentile of the PI and RI of the CRA are shown in Table 5. The use of linear regression with mixed models for longitudinal data allowed the determination of the reference values dispersion graphic for both arteries (Figures 3 and 4).

We observed satisfactory ICCs between Doppler velocimetry indices of the OA and CRA performed by the same operator in the same eye, with the exception of RI of the CRA (Table 6). The ICCs were also satisfactory for Doppler

velocimetry indices of the OA and CRA, performed by different operators in the same eyes; with the exception of the RI of the OA and the CRA (Table 6).

Regarding the neonatal results, there were 12 losses (20.1%). Data on delivery were collected for the remaining 51 women. The mean GA at delivery was 39.1 weeks ($\pm 1,2$) and only one case of preterm delivery occurred (1.9%). The mean birthweight was 3259g (± 414 g) and 41 neonates (80.4%) had a weight adequate for GA. Nine of them (17.6%) were large and only 1 (2.0%) was classified as small weight for GA (20). In addition, 49 neonates (96.1%) had Apgar score ≥ 7 in the first minute of life (21).

4. Discussion

Doppler velocimetry of the orbital circulation in pregnant women has been subject of studies in recent times (12,13,17,18). The OA and CRA are important arteries of the peripheral circulation, with anatomical and embryological similarities with the vessels of brain circulation, given that both are branches of the internal carotid artery. The use of these vessels for Doppler velocimetry studies has anatomic advantages because the eyeball has no anatomical obstacles for the exam, as bones or adipose tissue. At the same time Doppler velocimetry, as the US exam, has been the target of extensive technical improvements. These changes lead to a better use of the technique and enhancement of its accuracy, allowing for analysis of the orbital blood circulation in a safe and non-invasive approach.

Despite some studies have reported significant alterations of Doppler velocimetry of the OA in hypertensive pregnant women, none of these studies compared these alterations with reliable reference intervals, based on established

parameters of normality and according to GA (14). Furthermore, the scientific knowledge about the hemodynamic modifications in the orbital circulation during the gestation is still unknown, and conflicting data persist in the literature (22,23,24,25,26).

The present study is the first to analyze *Doppler* velocimetry indices of the orbital vessels in normotensive pregnant women using a longitudinal design, correlating these indices with GA. It is also one of the pioneers in assessing *Doppler* indices of the CRA in low risk pregnancy (14,23,24). A total of 2016 *Doppler* velocimetry exams were performed, and this is the largest sample size reported in the literature for *Doppler* velocimetry studies of the orbital circulation in normal pregnant women.

There were no differences in the PI, RI and PR between the left and right eyes, which is already reported in the literature (4,8,14,15). However, we found statistically significant differences for the velocity measurements between eyes (P1 with $p < 0.0001$ and P2 with $p = 0.0004$). These differences can be explained by the difficulties imposed on the correction of the angle of insonation in each eye in a similar way. The PI, RI and PR are indices independent of the insonation angle, consequently they are less likely to have errors introduced in the process of their calculation.

Using linear regression with mixed models for longitudinal data, a significant correlation of GA with PI and RI of the OA, and PI of the CRA was observed, with discrete trend for a decrease of these indices with the increase of gestational age. PR is a specific index of the OA, described for the first time in 2002. It had gained significance in the literature as the best index for

quantification and description of sonographic alterations of the OA during PE (12, 17). In the current study, PR did not have a correlation with GA, and it remained constant during the gestational period evaluated.

Mackenzie et al. in a cross sectional study with 126 normotensive pregnant women, observed a negative correlation between the PI of the CRA and GA, and between RI of the OA and GA; while the PI of the OA had no changes during gestation (22). Hata, in another cross sectional study, did not find differences in the PI of the OA during normal gestation of 29 women (23). However, Ohno reported negative correlation between the PI of the OA and GA in a similar designed study with 118 normal pregnant women (24). Diniz, also using a cross sectional study, did not observe significant variations in the Doppler velocimetry indices during gestation (14).

Carneiro et al. were the first authors trying to establish reference values for Doppler velocimetry indices of the OA in 276 normal pregnancies (25). This study found no correlation between Doppler velocimetry indices with GA, and established the 5th and 95th percentiles of the PI, RI and PR of the OA (25). Nonetheless, Oliveira et al. (2009) in a cross sectional analysis with 289 normal pregnant women, observed negative correlation of the PI and RI of the OA with GA (26).

In the present study, we evaluated the R^2 values of the correlations evaluated. Despite significant correlations observed between some of the indices and GA, all the R^2 values were close to zero. The PI of the OA showed a correlation with $R^2 = 0.0328$. The RI of the OA had a R^2 of 0.0402, and for the PI of the CRA the R^2 was 0.0278. From the analysis of the scatter plots, we

observed the presence of a large dispersion of all values of Doppler indices during the gestation, in both arteries.

The conclusion of the present study is that, for a population of low risk pregnant women, there is a large dispersion of Doppler velocimetry references values of the orbital vessels, lacking a satisfactory normality pattern to be compared with pathological situations. During the gestation period, this dispersion is maintained, despite a discrete trend for a decrease. Then, the use of this method for the diagnoses of pathological situations could be questionable. There is a need for further longitudinal studies to confirm these data, including a validation and also calculation of the positive and negative predictive values of these measurements.

For the analysis of the method employed, there is evidence of adequate reproducibility, with satisfactory ICCs for the intra and inter observer evaluation. It is necessary to point out that reproducibility is related to professional training and the use of equipments with high precision. Therefore, this study concludes that Doppler velocimetry is a method with adequate reproducibility for evaluation of the orbital circulation, however it is essential to have a correct training to allow the use of the technique in an accurate way.

Determination of reference intervals of Doppler velocimetry still remains to be investigated; these references are essential to support the studies involving pregnant women with hypertensive diseases. Further studies are necessary for a correct understanding of orbital blood flow modifications during pregnancy and to validate the use of the method in the management of hypertensive pregnant women.

5. References

1. Canning CR, Restori M. Doppler ultrasound studies of the ophtalmic artery. *Eye* 1988; 2:92-5.
2. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511-16.
3. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophtalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532-6.
4. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:91-6.
5. Kaneda H, Irino T, Arita N, Minami T, Taneda M, Shiraishi J. Relationship between ophtalmic artery blood flow and recanalization of occluded carotid artery. *Ultrasonic Doppler Study. Stroke* 1978; 9:360-3.
6. Maruyoshi H, Kojima S, Kojima S, Nagayoshi Y, Horibata Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Waveform of Ophthalmic Artery Doppler Flow Predicts the Severity of Systemic Atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74:1251-56.
7. Belfort MA. Doppler assessment of retinal blood flow velocity during parenteral magnesium treatment in patients with preeclampsia. *Magnes Res* 1993; 6(3):239-46.
8. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet* 1992; 340:182-3.
9. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40:32-5.
10. Jaffe G, Schatz H. Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:309-15.

11. Giannina G, Belfort M, Cruz AL, Herd JA. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: A Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1213-8.
12. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; 100:931-8.
13. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate pre eclampsia. *Eur J Radiol* 2003; 46:244-9.
14. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplervelocimetry of ophthalmic and central retinal arteries in normal pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27:168-73.
15. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:527-31.
16. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Color dopplervelocimetry of orbital vessels: technique and normal vascular anatomy. *Radiol Bras* 2004; 4:287-90.
17. 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; 21:309-13.
18. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100:216-20.
19. Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models for longitudinal data. In: Verbeke G, Molenberghs G, eds. *Springer Series in Statistics*. New York: Springer Verlag, 2000: 19–27.

20. 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; 14:643-7.
21. Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:174-8.
22. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Arai Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol* 1999; 94:361-3.
23. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100:211-5.
24. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler Velocimetry of the Ophthalmic Artery in Normal Pregnancy – Reference Values. *J Ultrasound Med* 2009; 28:563-569.



Figure 1 – Ophthalmic artery waveform in normal pregnant woman. P1 indicates the peak systolic velocity and P2 indicates the second peak flow velocity.

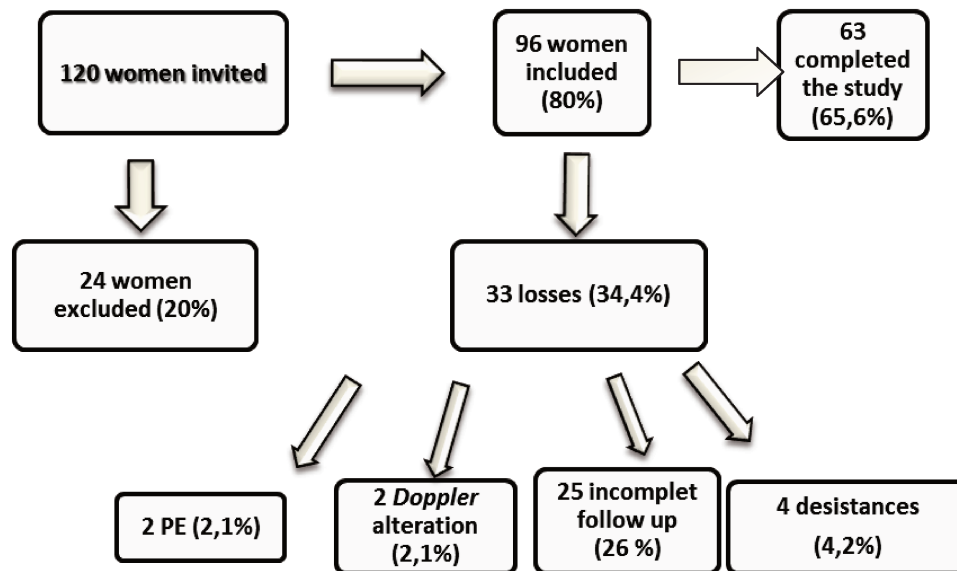


Figure 2 – Flowchart of admission and discontinuation of pregnant women in the study.

Table 1. Characterization of the sample according to some maternal characteristics (n =63 women)

Characteristics	<i>mean</i>	<i>SD</i>
Age (years)	24,4	± 6,6
	<i>N</i>	<i>%</i>
Skin color		
White	43	68,2
Brown	12	19,1
Black	8	12,7
BMI in the first evaluation (Kg/m²)		
Underweight (<18,5)	2	3,2
Normal weight (18,5 – 25,9)	36	57,1
Overweight (≥ 26 – 30 ²)	17	27,0
Obesity (> 30 Kg/m ²)	8	12,7
Number of pregnancies		
Primigravida	41	65,1
2	14	22,2
3 or more	8	12,7
Parity		
None	42	66,7
one delivery	15	23,8
2 or more	6	9,5
History of Abortion		
No	57	90,5
Yes	6	9,5

SD, standard deviation; BMI, body mass index.

Table 2 – Measurements of Doppler indices of the ophthalmic artery and the central retinal artery in right and left eyes in low risk pregnancy

<i>Doppler indexes</i>	<i>Right eye</i>					<i>Left eye</i>				<i>p value</i>
	<i>n</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>median</i>		<i>n</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>median</i>	
OA-PI	494	1,87	0,48	1,82	—	493	1,86	0,46	1,81	0.6999*
OA-RI	500	0,76	0,08	0,77	—	496	0,76	0,07	0,77	0.9115*
OA-P1 (cm/s)	501	36,66	13,30	35,35	—	497	39,91	14,1	37,53	< 0.0001
OA-P2 (cm/s)	500	21,77	9,89	20,60	—	496	23,42	11,1	22,00	0,0004
OA-PR	500	0,59	0,16	0,60		496	0,58	0,16	0,58	0,1766
CRA-PI	494	1,59	0,49	1,54	—	495	1,61	0,49	1,57	0.3479*
CRA-RI	499	0,78	0,73	0,74	—	496	0,74	0,10	0,75	0.1540*
CRA-P1 (cm/s)	499	13,40	4,37	12,86		495	12,49	4,13	12,00	< 0.0001

*Wilcoxon signed rank test / *Student's t-test paired*

OA, ophthalmic artery; CRA, central retinal artery; SD, standard deviation; PI, pulsatility index; RI, resistance index; P1, peak systolic velocity; P2, second peak flow velocity; PR, peak ratio.

Table 3. Power Transformation Applied to Make the Data Normal Distribution and Linear Regression Mixed Models for Longitudinal Data

<i>Doppler index</i>	<i>Power Transform Applied</i>	<i>R²</i>	<i>p value (GA)</i>
OA-PI (mean)	*	0,0328	< 0.0001
OA-RI (mean)	*	0,0402	< 0.0001
OA-P1 (right)	cube root	0,0178	0,0272
OA-P1 (left)	cube root	0,0243	0,0243
OA-P2 (right)	square root	0,0639	0,3313
OA-P2 (left)	square root	0,0314	0,1296
OA- PR (mean)	exponential	0,1399	0,7384
CRA-PI (mean)	*	0,0278	0,0009
CRA-RI (mean)	*	0,0125	0,2198
CRA-P1 (right)	cube root	0,0016	0,8377
CRA-P1 (left)	logarithm (log)	0,0028	0,5251

R²,coefficient of determination, *GA*, gestational age; *OA*,ophthalmic artery; *CRA*,central retinal artery; *PI*,pulsatility index; *RI*, resistance index; *P1*,peak systolic velocity; *P2*,second peak flow velocity; *PR*, peak ratio, * = data with normal distribution.

Table 4. Estimated 5th and 95th percentiles for PI, RI and PR of ophthalmic artery, according to gestational age

GA (week)	<i>PI ($\rho<0,0001$)</i>			<i>RI ($\rho<0,0001$)</i>			<i>PR ($\rho=0,7384$)</i>		
	5th	estimated value	95th	5th	estimated value	95th	5th	estimated value	95th
20	1,81	2,04	2,26	0,77	0,79	0,82	0,22	0,26	0,30
21	1,79	2,02	2,25	0,76	0,79	0,82	0,22	0,26	0,30
22	1,76	2,00	2,23	0,76	0,79	0,82	0,22	0,26	0,30
23	1,74	1,98	2,22	0,75	0,78	0,81	0,22	0,26	0,30
24	1,71	1,96	2,20	0,75	0,78	0,81	0,22	0,26	0,30
25	1,69	1,94	2,19	0,75	0,77	0,81	0,22	0,26	0,30
26	1,66	1,92	2,17	0,74	0,77	0,81	0,22	0,26	0,30
27	1,64	1,90	2,16	0,74	0,77	0,80	0,22	0,26	0,30
28	1,62	1,88	2,14	0,73	0,76	0,80	0,22	0,26	0,30
29	1,59	1,86	2,12	0,73	0,76	0,80	0,22	0,26	0,30
30	1,57	1,84	2,11	0,73	0,76	0,79	0,22	0,26	0,30
31	1,54	1,82	2,09	0,72	0,75	0,79	0,21	0,26	0,30
32	1,52	1,80	2,08	0,72	0,75	0,79	0,21	0,26	0,30
33	1,49	1,78	2,06	0,71	0,75	0,78	0,21	0,26	0,30
34	1,47	1,76	2,05	0,71	0,74	0,78	0,21	0,26	0,30
35	1,44	1,74	2,03	0,71	0,74	0,78	0,21	0,26	0,31
36	1,42	1,72	2,02	0,70	0,74	0,78	0,21	0,26	0,31
37	1,39	1,70	2,00	0,70	0,73	0,77	0,21	0,26	0,31
38	1,37	1,68	1,98	0,69	0,73	0,77	0,21	0,26	0,31

PI, pulsatility index; RI, resistance index; PR, peak ratio; GA, gestational age

Table 5. Estimated 5th and 95th percentiles for PI and RI of central retinal artery, according to gestational age

GA (week)	<i>PI</i> ($p=0,0009$)			<i>RI</i> ($p=0,2198$)		
	5th	estimated value	95th	5th	estimated value	95th
20	1,41	1,74	2,41	0,37	0,81	1,10
21	1,39	1,73	2,42	0,36	0,80	1,09
22	1,36	1,71	2,43	0,34	0,80	1,09
23	1,34	1,70	2,44	0,33	0,79	1,09
24	1,32	1,68	2,45	0,31	0,79	1,08
25	1,30	1,67	2,45	0,30	0,78	1,08
26	1,28	1,65	2,46	0,29	0,78	1,08
27	1,25	1,64	2,47	0,27	0,77	1,07
28	1,23	1,62	2,48	0,26	0,77	1,07
29	1,21	1,61	2,49	0,24	0,76	1,06
30	1,19	1,59	2,50	0,23	0,76	1,06
31	1,16	1,57	2,50	0,21	0,75	1,06
32	1,14	1,56	2,51	0,20	0,75	1,05
33	1,12	1,54	2,52	0,19	0,74	1,05
34	1,10	1,53	2,53	0,17	0,74	1,04
35	1,08	1,51	2,54	0,16	0,73	1,04
36	1,05	1,50	2,55	0,14	0,73	1,04
37	1,03	1,48	2,56	0,13	0,72	1,03
38	1,01	1,47	2,56	0,11	0,72	1,03

PI, pulsatility index; *RI*, resistance index; *GA*, gestational age

Tabela 6. Comparison between the measurements of the Doppler indices of the ophthalmic artery and central retinal artery, performed by the same observer (n= 17), and performed by different observers (n=20)

<i>Doppler index</i>	<i>First measure</i>		<i>Second measure</i>		<i>ICC (intraobserver variability)</i>
	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	
PI-OA	2,16	0,54	2,11	0,56	0,655
RI-OA	0,80	0,06	0,76	0,15	0,922
P1-OA	33,23	10,04	31,95	9,84	0,861
P2-OA	17,71	8,35	18,07	8,21	0,859
PR-OA	0,52	0,15	0,55	0,12	0,986
PI-CRA	1,35	0,41	1,38	0,39	0,786
RI-CRA	0,63	0,15	0,68	0,12	-0,214
P1-CRA	13,60	3,66	13,69	3,76	0,691

<i>Doppler index</i>	<i>observer 1</i>		<i>observer 2</i>		<i>ICC (interobserver variability)</i>
	<i>mean</i>	<i>SD</i>	<i>mean</i>	<i>SD</i>	
PI-OA	1,99	0,45	1,34	0,34	0,918
RI-OA	0,75	0,14	0,66	0,11	0,250
P1-OA	35,34	10,14	14,50	4,19	0,858
P2-OA	19,27	7,01	10,30	3,84	0,983
PR-OA	0,54	0,13	0,710	0,14	0,621
PI-CRA	1,90	0,42	1,38	0,37	0,974
RI-CRA	0,75	0,06	0,70	0,09	0,183
P1-CRA	36,33	12,31	15,09	5,06	0,993

SD, standard deviation; ICC, correlation; OA, ophthalmic artery; CRA, central retinal artery; IP, pulsatility index; RI, resistance index; P1, peak systolic velocity; P2, second peak flow velocity; PR, peak ratio.

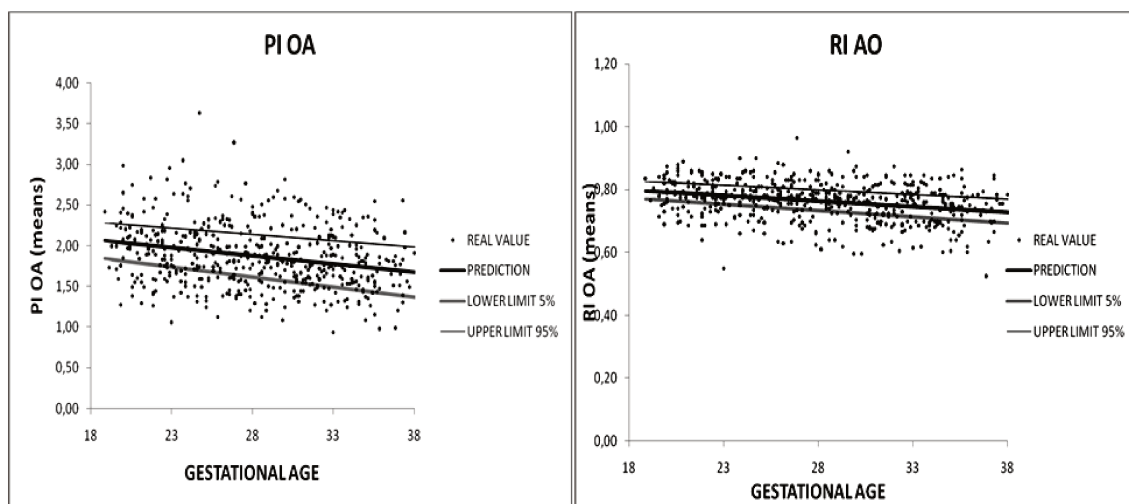


Figure 3 – Scatter plots for the reference values of PI and RI of the ophthalmic artery (OA) according to gestational age.

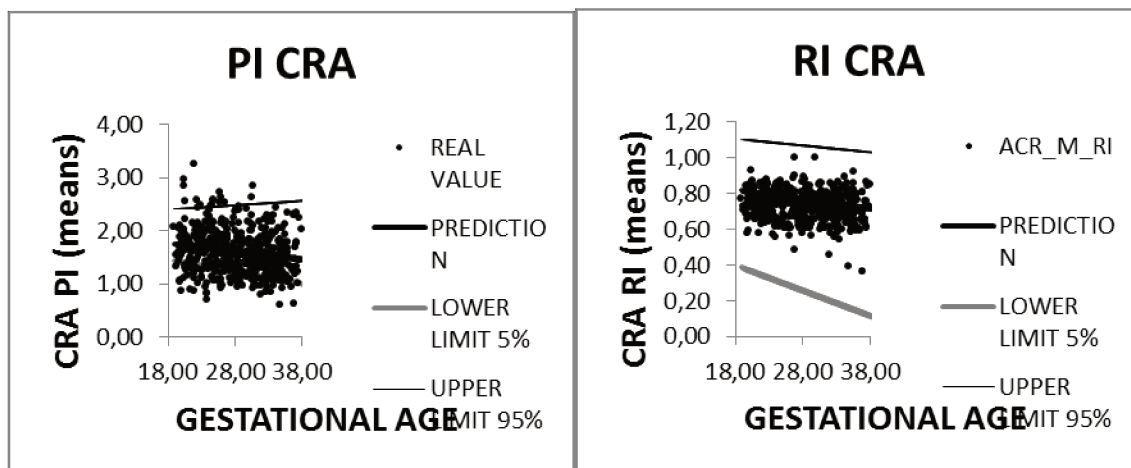


Figure 4 – Scatter plots for the reference values of PI and RI of the central retinal artery (CRA) according to gestational age.

5. Discussão

A DPV do leito orbital em gestantes tem sido abordada em alguns estudos nos últimos tempos. A AOF e a ACR são vasos representativos da circulação periférica, mas com semelhanças anatômicas e embriológicas com os vasos da circulação cerebral. Possuem vantagens anatômicas no que concerne à realização do exame de DPV, pois o globo ocular apresenta excelente sonoluscência, não dispondo de obstáculos anatômicos ao exame, tais como ossos ou tecido adiposo. A DPV, assim como a US, vem apresentando grande desenvolvimento tecnológico, proporcionando melhora na utilização do método e aperfeiçoamento de sua acurácia, possibilitando a análise do fluxo sanguíneo orbital de forma não invasiva, segura, e acredita-se, com boa reprodutibilidade. O estudo da dinâmica da circulação orbital só se tornou possível devido a este desenvolvimento, já que tais vasos se encontram além do poder de resolução de outros exames.

Este estudo foi desenhado visando à construção de intervalos de referência dos parâmetros da DPV na circulação orbital de gestantes de baixo risco, e à

avaliação da reprodutibilidade do método. Na literatura médica atual, trata-se do primeiro estudo relacionado ao tema, com desenho longitudinal e apresentando número tão extenso de medidas. Trata-se, portanto, da maior casuística encontrada de estudos da DPV do leito orbital em gestantes de baixo risco.

Estudos prévios apontam alterações hemodinâmicas significativas no leito orbital das gestantes hipertensas (7,19,22,23,27). Recentemente, Diniz em 2008, confirmou em estudo transversal, o achado de hiperperfusão orbital nas gestantes hipertensas, traduzido pela redução do IP e do IR em gestantes com pré-eclâmpsia (45). Em 2010, Barbosa evidenciou na pré-eclâmpsia grave, associada à encefalopatia hipertensiva, baixos valores de IR na AOF. Seus resultados sugerem o IR como marcador sensível de pior prognóstico quanto ao acometimento cerebral da gestante acometida pela pré-eclâmpsia (28).

Apesar do grande interesse que o tema gera, e das promessas que o método carrega consigo, existe pouco conhecimento científico quanto à evolução da hemodinâmica orbital no transcorrer da gestação normal, persistindo resultados contraditórios na literatura (22,23,29,30).

Desconhecem-se os intervalos de referência tanto da AOF, quanto da ACR na gestante de baixo risco, e ainda persistem muitas dúvidas quanto à relação de tais índices com a IG. Os intervalos de referência são definidos como percentis de uma determinada variável, sendo habitualmente utilizados na medicina (49). Sua construção é simples quando a variável considerada é analisada de forma isolada. No entanto, quando a mesma variável está associada à variável

tempo, no caso a IG, a mesma construção de intervalos de referência torna-se muito mais complexa. Na literatura atual, apenas duas publicações se propuseram a estabelecer intervalos de referência para os índices da DPV na AOF de gestantes de baixo risco.

Nos nossos resultados estabelecemos os valores dos percentis para IP, IR, RP da AOF e IP e IR da ACR nas diferentes IG. No entanto, os valores obtidos em nosso estudo divergem dos valores obtidos por Carneiro em estudo com desenho transversal englobando 276 gestantes normais (31).

Utilizando a análise de regressão linear com modelo de efeitos aleatórios mistos, encontramos uma discreta tendência à redução do IP e IR da AOF com a evolução da gestação. Esses dados são concordantes com os achados de Oliveira, o qual utilizando o coeficiente de correlação de *Spearman* para avaliação da correlação entre o IP, o IR e a RP com IG, encontrou correlação negativa entre as variáveis IP e IR da AOF, indicando redução das mesmas com o aumento da IG (32).

No nosso estudo, tal tendência também se repetiu quando avaliada a relação do IP da ACR com IG, e por sua vez, não foi observada nos outros índices da ACR. Também não encontramos correlação entre RP da AOF e IG.

Ainda da mesma forma que Oliveira, em nosso estudo, na análise estatística foi constatada a existência de grande dispersão dos valores de todos os índices da DPV durante a evolução da gestação, em ambos os vasos estudados. Encontramos valores do Coeficiente de Determinação (R^2) muito

baixos. No caso de R^2 , seus valores variam entre -1 e 1; quanto mais próximo de 1, mais significativo é o valor da correlação e da tendência observada. O IP da AOF apresentou uma correlação $R^2 = 0,0328$ (3,28 % em relação a 100%). Um número pouco significativo, pois está bem distante de 1. O IR da AOF apresentou IR de 0,0402. Para o IP da ACR R^2 foi de 0,0278.

Quanto à reprodutibilidade do método, a literatura já vem referindo boa reprodutibilidade relacionada à DPV em vários vasos, porém com menor número de estudos avaliando a reprodutibilidade específica dos vasos orbitais. Nossos achados confirmam tal fato, no entanto, devemos lembrar que o método exige atenção quanto à medida dos índices de velocidades, pois a correção do ângulo de insonação pode levar a erros nas medidas dos picos de velocidades.

Através do presente estudo foi possível o estabelecimento de valores de referência para os índices da DPV na AOF e na ACR maternas na gestação de baixo risco. No entanto, em ambos os vasos, os valores de referência obtidos apresentam dispersões muito grandes, com valores de R^2 muito baixos. Dessa forma a confiabilidade do padrão de normalidade para comparação em situações patológicas específicas como a pré-eclampsia e hipertensão arterial crônica em mulheres grávidas é discutível. Na evolução da gestação essa dispersão se mantém apesar de tendência discreta à diminuição dos valores, dificultando a previsão do comportamento de tais índices.

Como em todas as áreas da Medicina, a incorporação de novas técnicas e o aperfeiçoamento daquelas já existentes são uma constante. O mesmo é

válido para o caso da DPV do leito orbital em gestantes. Dessa forma, estudos adicionais são necessários não só para melhor avaliação das modificações do leito orbital na gestação normal, mas também para a verificação da real efetividade e utilidade do método. Sugerimos a realização de mais estudos longitudinais para validação do resultado encontrado para que após o conhecimento do que se passa no leito orbital das gestantes de baixo risco, possamos avaliar as possíveis alterações em casos patológicos visando sempre atuar de forma positiva na prevenção e tratamento das complicações do ciclo grávido-puerperal.

6. Conclusões

Para gestantes de baixo risco, foram estabelecidos valores de referência para:

- Os índices da DPV da AOF materna e da ACR materna nas diferentes IG.
- Os Índices de Pulsatilidade (IP) da AOF e da ACR maternas nas diferentes IG.
- Os Índices de Resistência (IR) da AOF e da ACR maternas nas diferentes IG.
- A Razão dos Picos de Velocidades (RP) da AOF nas diferentes IG.

A reprodutibilidade da DPV do leito orbital, quando empregada para avaliação na AOF e na ACR maternas de gestantes normais, apresentou boa reprodutibilidade, com índices de correlação intra classes satisfatórios tanto na avaliação intra observadores quanto na avaliação inter observadores.

- Novos estudos para validação dos resultados obtidos são necessários para aumentar a confiabilidade dos valores obtidos.

7. Referências Bibliográficas

1. Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. J Clin Ultrasound 1987; 15:567-90.
2. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Doppler ultrasound: principles and practice. In: Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K, editors. Placental and fetal Doppler. London: Parthenon; 2000; p.3-23.
3. Kofinas AD, Penry M, Simon NV, Swain M. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(2):601-6.
4. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30:742-49.
5. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004; 104(6):1367-91.
6. Ivanov S, Mikhova M, Sigridov I, Batashki I. Doppler velocimetry in patients with preeclampsia. Akush Ginekolog 2006; 45(2):3-9.

7. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; 100:931-8.
8. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancies outcome. *Best Practice & Research. Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:382.
9. Souza EV, Pastore AR, Kobayashi S. Aplicabilidade clínica da Dopplervelocimetria nas síndromes hipertensivas da gestação. In: Sass N, Camano L, Moron AF. *Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gravidez*. Guanabara Koogan 2006:150-8.
10. Canning CR, Restori M. Doppler ultrasound studies of the ophtalmic artery. *Eye* 1988; 2:92-5.
11. Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511-16.
12. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophtalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532-6.
13. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Arch Ophthalmol* 1991; 103:527-31.
14. Kaneda H, Irino T, Arita N, Minami T, Taneda M, Shiraishi J. Relationship between ophtalmic artery blood flow and recanalization of occluded carotid artery. *Ultrasonic Doppler Study*. *Stroke* 1978; 9:360-3.
15. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:91-6.

16. Maruyoshi H, Kojima S, Kojima S, Nagayoshi Y, Horibata Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Waveform of Ophthalmic Artery Doppler Flow Predicts the Severity of Systemic Atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74:1251-56.
17. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiol Bras* 2004;37:287-90.
18. Belfort MA. Doppler assessment of retinal blood flow velocity during parenteral magnesium treatment in patients with preeclampsia. *Magnes Res* 1993; 6(3):239-46.
19. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet* 1992; 340:182-3.
20. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40:32-5.
21. Jaffe G, Schatz H. Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 309-15.
22. Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:174-8.
23. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Arii Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol* 1999; 94:361-3.
24. Giannina G, Belfort M, Cruz AL, Herd JA. Persistent cerebrovascular changes in postpartum preeclamptic women: A Doppler evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1213-8.

25. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate pre eclampsia. *Eur J Radiol* 2003; 46:244-9.
26. 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; 180:601-7.
27. 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 :309-13.
28. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZSN, Lage EM, Leite HV, Cabral ACV. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. *Hypertension* 2010;55:189-93.
29. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplervelocimetry of ophthalmic and central retinal arteries in normal pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27:168-73.
30. 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; 14:643-7.
31. Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100:211-5.
32. Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler Velocimetry of the Ophthalmic Artery in Normal Pregnancy – Reference Values. *J Ultrasound Med* 2009; 28:563-569.

33. Hedges TR. Ophthalmic artery blood flow in humans. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86:1197.
34. Orge F, Harris A, Kagemann L, Kopecky K, Sheets CW, Rechtman E, Zalish M. The first technique for non-invasive measurements of volumetric ophthalmic artery blood flow in humans. *Br J Ophtalmol* 2002; 86:1216-19.
35. Németh J, Kovács R, Harkányi Z, Knézy K, Sényi K, Marsovszky I. Observer Experience Improves Reproducibility of Color Doppler Sonography of Orbital Blood Vessels. *J Clin Ultrasound* 2002; 30: 332-35.
36. Trotter HF. An elementary proof of the central limit theorem. *Arch Math* 1959; 10:226-34.
37. Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 30-8.
38. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Statist Med* 2002; 21:1331-1335.
39. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:85-93.
40. Magee LA, Helewa ME, Moutquin JM, et al. SOGC guidelines; diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30 (suppl):1-48.
41. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150:535-40.
42. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:333-7.

43. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974; 67:447-9.
44. Pourcelot L. Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels. *Rev Prat* 1975; 25:4671-80.
45. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;100:216-20.
46. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization 1998.
47. Apgar V. A proposal for new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32:260.
48. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *Pediatr* 1967; 71:159-63.
49. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:881-92.
50. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz FL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 47-54.
51. Roberts AB, Lee AJ, James AG. Ultrasound estimation of fetal weight: A new predictive model incorporating femur length for the low-birthweight fetus. *J Clin Ultrasound* 1985; 13:555-9.
52. Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models for longitudinal data. In: VerbekeG, MolenberghsG, eds. *Springer Series in Statistics*. New York : Springer Verlag, 2000: 19–27.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: “ARTÉRIAS OFTÁLMICAS”

Aceito participar do estudo intitulado “Intervalos de referência da Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas em gestantes” a ser realizada pela pesquisadora *Eloisa Pedroso de Barros Corrêa e Silva*, sob orientação da *Profa. Dra. Fernanda Garanhani de Castro Surita*. Tal estudo tem o objetivo de conhecer a circulação do sangue nos olhos das gestantes normais e obter dados para estudarmos por comparação as gestantes hipertensas, o que pode nos ajudar a entender melhor o que acontece com a gestante com pressão arterial elevada.

Declaro estar ciente de que serei submetida a um exame de ultrassonografia do olho, que me foi devidamente esclarecido, bem como prestarei as informações clínicas que forem pertinentes ao estudo. Estou ciente de que, participando do estudo, não terei qualquer espécie de prejuízo ou alteração do serviço médico prestado pela Instituição (CAISM). Estou igualmente ciente de que poderei interromper minha participação no estudo a qualquer momento, sem danos de nenhuma espécie. Todas as informações coletadas e os resultados de exames serão mantidos em sigilo e minha identificação não será de maneira alguma exposta publicamente. Serei informada a respeito dos resultados dos exames de ultra-som realizados e devidamente orientada.

Para reclamações ou esclarecimentos, telefone da Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP: (019) 3521-8936.

Para eventuais dúvidas e esclarecimentos, telefones dos responsáveis pela pesquisa:

(19) 32965618 (Dra Eloisa P Barros) e/ou (19) 35219388 (Dra Fernanda Surita).

Nome: _____

Idade: _____ RG: _____ HC: _____

Endereço: _____

RESPONSÁVEL LEGAL: _____

RG: _____ ENDEREÇO: _____

GRAU PARENTESCO (documento comprobatório): _____

DATA: _____ LOCAL: _____

ASSINATURA: _____

8.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

* FICHA DE COLETA DE DADOS

DATA / / (inclusão no estudo)

Nome: _____ HC: _____

Idade materna: _____ Responsável legal: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Profissão: _____ Casada: _____

Local do pré-natal: _____ Nº filhos vivos: _____

Patologias maternas: _____

Nº CASO /

DUM: / /

1. DATA NASC: _____ ALTURA: _____

2. COR 1 – branca 2 – parda 3-negra 4- outra

3. Idade (anos)

4. A senhora fuma? ☐ sim ☐ não

5. G P C A

6. Idade gestacional inclusão estudo

7. Antecedente de aborto ☐ sim ☐ não

8. Dados pós-parto:

- IG nasc: _____ - Capurro: _____ - Via parto: _____ - (C-cesárea/ N-normal/ F-fórceps)

- Parto prematuro: _____ (0-sim/1-não)

- Feto vivo: _____ (0-sim/1-não) - Peso fetal nasc: _____

- APGAR 1º min: _____ APGAR 5º min: _____

- Adequação fetal: _____ (0-AIG/1-PIG/2-GIG)

- Intercorrências neonatais: _____ (0-sim/1-não) - Parto serviço: _____

*CONSULTA Nº: _____ DATA: _____/_____/_____

- IG atual: _____

- PESO MÃE: _____ IMC MÃE: _____

- PA MÃE: _____

- DADOS US OBSTÉTRICO:

DBP:_____ OF:_____ CC:_____ -DAAP:_____ DAT:_____ CA:_____.

PESO FETAL ESTIMADO:_____ PERCENTIL:_____

ILA:_____ PLACENTA:_____

DOPPLER AU:_____ IP _____ IR _____ A/B _____ NL _____

DOPPLER ACM: IP _____ PVS _____ NL _____

- 1- **DPV AOF** : - Índice de pulsatilidade AOF Direita [][], []
- Índice de pulsatilidade AOF Esquerda [][], []
- Índice de resistência AOF Direita [][], []
- Índice de resistência AOF Esquerda [][], []
- P1 AOF Esquerda [][], []
- P1 AOF Direita [][], []
- P2 AOF Esquerda [][], []
- P2 AOF Direita [][], []
- RP AOF Esquerda [][], []
- RP AOF Direita [][], []

- 8- **DPV ACR**: - Índice de pulsatilidade ACR Direita [][], []
- Índice de pulsatilidade ACR Esquerda [][], []
- Índice de resistência ACR Direita [][], []
- Índice de resistência ACR Esquerda [][], []
- P1 ACR Esquerda [][], []
- P1 ACR Direita [][], []

8.3. Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 27/11/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 884/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0638.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INTERVALOS DE REFERENCIA DA DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTERIAS OFTÁLMICAS EM GESTANTES DE BAIXO RISCO".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eloísa Pedroso de Barros Correa e Silva

INSTITUIÇÃO: CAISM / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 12/11/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 27/11/08 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Construir intervalos de referência para os índices Dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas maternas em diferentes idades gestacionais.

III - SUMÁRIO

Serão estudadas gestantes com gestação única, sem doença hipertensiva, ou vasculopatia, divididas em grupos por idade gestacional. No total farão parte do estudo 150 gestantes, acompanhadas nos ambulatórios de pré-natal do CAISM. Índices de pulsatilidade e resistência de artérias oftálmicas serão avaliadas por meio da Dopplervelocimetria.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto encontra-se bem redigido, o tema é relevante e justificado pela elevada morbimortalidade materna por síndrome hipertensiva. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação estão bem estabelecidos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o TCLE é claro e adequado às recomendações.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

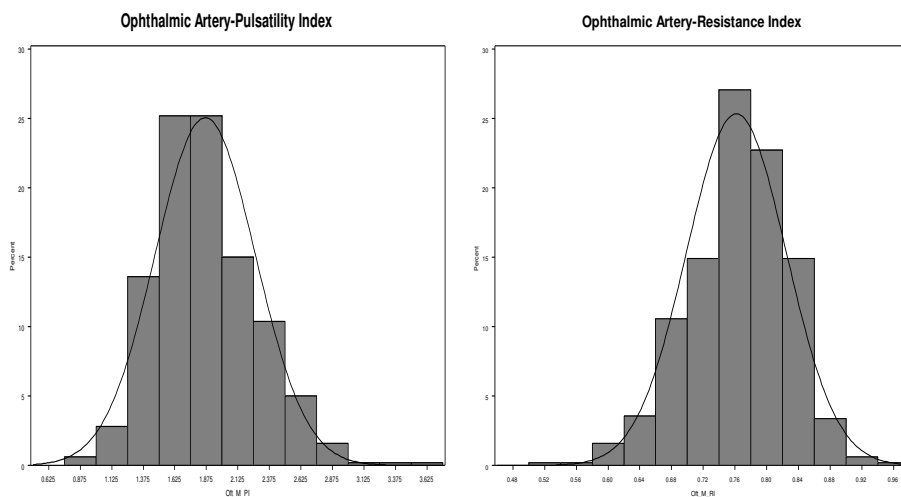
Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

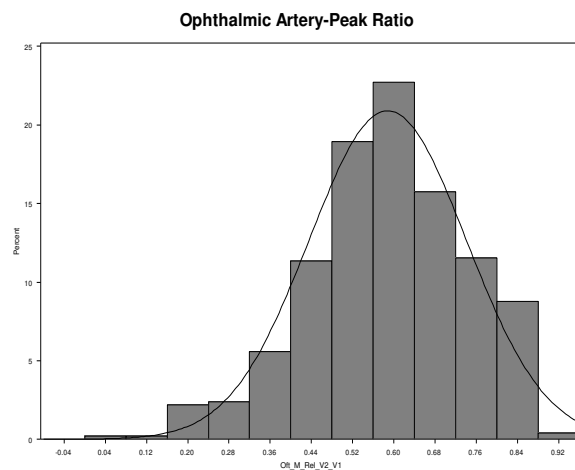
Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de novembro de 2.007.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

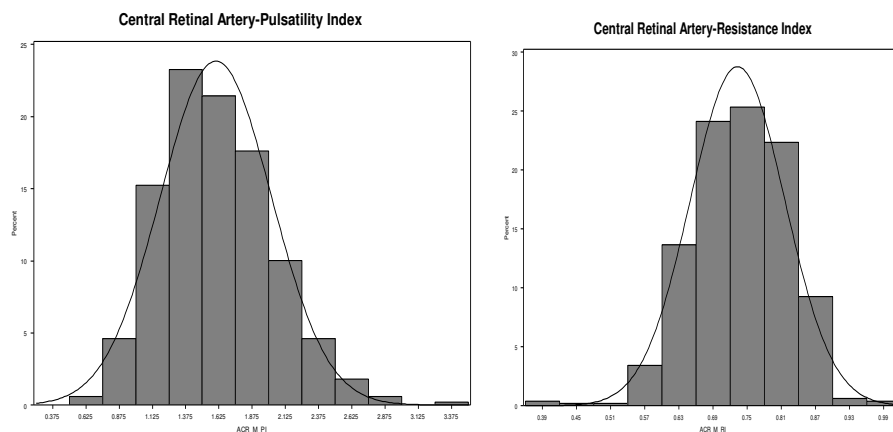
8.4. Anexo 4 – Histogramas da Distribuição dos Dados



Histogramas da distribuição normal das médias das medidas de IP e IR da AOF.



Histograma da distribuição normal das medidas de RP da AOF.



Histogramas da distribuição normal das medidas de IP e IR da ACR.

8.5. Anexo 5 – Comparação das Medidas entre Olho Direito e Esquerdo

Comparação entre medidas dos índices DPV da AOF nos olhos direito e esquerdo

<i>Índice DPV</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Mediana</i>	<i>DP</i>	<i>P - valor</i>
IR olho Direito	500	0,76	0,77	0,08	0,9115*
IR olho Esquerdo	496	0,76	0,77	0,07	
IP olho Direito	494	1,87	1,82	0,48	0,6999*
IP olho Esquerdo	493	1,86	1,81	0,46	
RP olho Direito	500	0,59	0,60	0,16	0,1766
RP olho Esquerdo	496	0,58	0,58	0,16	

*Wilcoxon signed rank test / *T de Student pareado*

DPV=Dopplervelocimetria; AOF=Artéria Oftálmica; n= número de medidas em cada olho;

DP= desvio-padrão; IR=Índice de resistência; IP=Índice de Pulsatilidade; PV1= Pico velocidade sistólica;

PV2= Pico de Velocidade mesodiastólica; RP= Razão entre os picos de Velocidades.