



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

GLAUCIMEIRE MARQUEZ FRANCO

**CENTRALIZAÇÃO CEREBRAL MATERNA, ESTUDO
TRANSVERSAL EM GESTANTES NORMAIS E COM PRÉ-
ECLÂMPSIA**

**Goiânia
2012**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Glaucimeire Marquez Franco		
E-mail:	glaucimeiremf@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Vínculo empregatício do autor	Universidade Católica de Goiás		
Agência de fomento:		Sigla:	PUC-GO
País:	Brasil	UF:GO	CNPJ:
Título:	Centralização Cerebral Materna, Estudo Transversal em Gestantes Normais e com Pré-Eclâmpsia		
Palavras-chave:	Ultrassonografia, Doppler; Artéria Oftálmica; Gravidez; Pré-eclâmpsia.		
Título em outra língua:			
Palavras-chave em outra língua:	Ultrasound, Doppler; Ophthalmic artery; Pregnancy; Preeclampsia.		
Área de concentração:	Ciências da Saúde		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	30/10/2012		
Programa de Pós-Graduação:	Faculdade de Medicina - UFG		
Orientador (a):	Waldemar Naves do Amaral		
E-mail:			
Co-orientador (a):	-		
E-mail:			

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: _____
 Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

_____ Data: 30/10/2012
Assinatura do (a) autor (a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

GLAUCIMEIRE MARQUEZ FRANCO

**CENTRALIZAÇÃO CEREBRAL MATERNA, ESTUDO
TRANSVERSAL EM GESTANTES NORMAIS E COM PRÉ-
ECLÂMPsia**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade Federal de
Goiás para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.
Orientador: Prof. Dr. Waldemar Naves
do Amaral

**Goiânia
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)

Franco, Glaucimeire Marquez.

Centralização Cerebral Materna, Estudo Transversal em Gestantes Normais e com Pré-Eclâmpsia [manuscrito] / Glaucimeire Marquez Franco. - 2012.

82 f.: il, figs, tabs.

Orientador: Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás,

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde , 2012.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

Apêndices.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno (a): GLAUCIMEIRE MARQUEZ FRANCO

Orientador: Prof. Dr. WALDEMAR NAVES DO AMARAL

Membros:

1. Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral (Presidente)

2. Prof. Dr. Juarez Antônio de Sousa (Membro)

3. Prof. Dr. Marcello Braga Viggiano (Membro)

OU

4. Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira (Suplente)

Data: 30/10/2012

Dedico este trabalho...

Ao meu querido esposo Márcio, pela dedicação incondicional, pela cumplicidade ao longo destes anos juntos. A sua participação foi fundamental para o resultado final deste trabalho.

Aos meus filhos Bruno, João Vitor e Larissa, minha razão de viver. Agradeço o amor e a compreensão de vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade desse aprendizado.

Ao Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, a quem admiro, dentre outras razões, pela sua capacidade de trabalho e respeito às pacientes, por ter acreditado no meu projeto, pelo incentivo ao longo destes anos. Meu respeito, minha gratidão.

Aos professores da Pós Graduação em Ciências da Saúde, por todo conhecimento e auxílio prestado.

À Dr^a. Margareth Giglio, pela sua amizade, sua sensibilidade e sua disponibilidade durante este período. Sua ajuda foi imensurável. Muito obrigada.

A todas pacientes que participaram desta pesquisa. Agradeço Vocês e em especial as gestantes com pré-eclâmpsia, que mesmo com todos os seus sofrimentos tiveram o desprendimento em colaborar com a ciência.

Ao meu avô Pedro, pelo exemplo de resignação, humildade e paciência com a arte de viver.

Aos meus irmãos Adolfo, Cáritas e Ariane que tanto admiro e prezo o carinho. Agradeço especialmente à minha irmã Cáritas pelas inúmeras colaborações, incentivo e dedicação.

Aos meus pais Adolfo e Augusta, pelo grande exemplo de caráter, dedicação, sempre ao meu lado me ajudando e me incentivando na minha vida profissional.

SUMÁRIO

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS	VII
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
RESUMO	XI
ABSTRACT	XIII
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	15
1.2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1.2.1 <i>Importância epidemiológica</i>	16
1.2.2 <i>Conceito</i>	16
1.2.3 <i>Incidência</i>	17
1.2.4 <i>Etiologia e fisiopatologia</i>	17
1.2.5 <i>Classificação</i>	21
1.2.6 <i>Métodos diagnósticos por imagem</i>	22
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3 PUBLICAÇÕES	24
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
5 REFERÊNCIAS	56
6 ANEXOS	59
6.1 ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	5961
6.2 ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	64
6.3 ANEXO 3 – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DOS RESPECTIVOS PERIÓDICOS.....	68
6.4 ANEXO – CARTA DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO CENTRALIZAÇÃO CEREBRAL MATERNA NA PRÉ-ECLÂMPSIA - REVISÃO SISTEMÁTICA. REVISTA FÊMINA.	79

TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS.

Figura 1	Esquema representativo do processo de lesão endotelial na pré-eclâmpsia. Adaptado.	21
-----------------	--	----

Artigo 1 - Revisão Sistemática

Figura 1	Diagrama do fluxo de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão dos estudos para revisão sistemática	29
-----------------	---	----

Tabela 1	Características dos estudos incluídos na revisão	30
-----------------	--	----

Tabela 2	Valores dos índices dopplervelocimétricos em gestantes normais	31
-----------------	--	----

Tabela 3	Valores dos índices dopplervelocimétricos em gestantes com pré-eclâmpsia	32
-----------------	--	----

Artigo 2 - Artigo Original

Table 1	Comparing variable parameters of the group with normal pregnancies and the group of presenting with pre-eclampsia, in Goiania, for the period 2010-2011.	50
----------------	--	----

Table 2	Comparing variable parameters of the group with normal pregnancies and the group of presenting with pre-eclampsia, in Goiania, for the period 2010-2011.	51
----------------	--	----

Figure 1	Normality curve of the diastolic velocity of the ophthalmic artery in normal pregnant women, Goiânia 2010-2011.	53
-----------------	---	----

Figure 2	Receiver Operator Curve (ROC) for the diastolic velocity, systolic velocity, resistance index and	54
-----------------	---	----

systole/diastole relation, in pregnant women, Goiânia 2010-2011.

- Figure 3** Normal Curve adjusted and with a cutting point of the diastolic velocity of the ophthalmic artery in normal pregnant women, Goiânia 2010-2011. 55
- Figure 4** Compares variable parameters of the group with normal pregnancies and the group presenting with pre-eclampsia, in Goiânia, for the period 2010-2011. 56

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AO	Artéria oftálmica
ACM	Artéria cerebral média
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
VLH	Virtual Library on Health
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DFM	Dilatação fluxo mediada
HELLP	<i>hemolysis, elevated enzymes liver, low count platelets</i>
HMI	Hospital Materno Infantil
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PIGF	Fator do crescimento placentário
PR	<i>peak ratio</i>
PRES	Síndrome de encefalopatia posterior reversível
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUC-GO	Pontifícia Universidade Católica de Goiás
PVD	Pico de velocidade diastólica
PVM	Pico de velocidade média
PVS	Pico de velocidade sistólica
ROC	Curva receiver operator characteristic
RPV	Razão entre picos de velocidade
sENG	Endoglin solúvel
sFLT-1	Soluble Fms-like receptor tirosinase quinase
S/D	Relação sístole/diástole
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido

- VD** Velocidade diastólica
- VEGF** Fator de crescimento do endotélio vascular
- VS** Velocidade sistólica

RESUMO

OBJETIVOS: Fazer uma revisão sistemática da literatura sobre dopplerfluxometria da artéria oftálmica em gestantes normais e com pré-eclâmpsia. Fazer um artigo original com estudo transversal, prospectivo sobre centralização cerebral materna no período gestacional. **MÉTODOS:** A revisão sistemática da literatura envolveu artigos indexados das bases de dados Medline via PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados entre 1989 e 2011. Por meio da estratégia de busca, localizaram-se 540 artigos, dos quais 505 foram obtidos na base de dados Medline e 35 na BVS. Selecionaram-se 16 artigos, sendo que 5 deles fazem referência a gestantes normais, 1 a gestante com pré-eclâmpsia e 10 comparam gestantes normais com pré-eclâmpsia. Para o artigo original foi realizado um estudo descritivo realizado com 86 gestantes, sendo 52 gestantes normais e 34 gestantes com pré-eclâmpsia. Os parâmetros analisados que constituíram parte das variáveis estudadas foram a velocidade sistólica (VS), a velocidade diastólica (VD), o índice de resistência, a relação sístole/diástole. Além dessas variáveis foram estudadas ainda variáveis epidemiológicas da gestação, paridade, aborto, peso, altura, IMC, idade materna, idade gestacional. **RESULTADOS:** Os resultados da revisão sistemática permitem concluir que as gestantes com pré-eclâmpsia apresentaram diminuição da resistência vascular com aumento de fluxo da artéria oftálmica, o que poderia se caracterizar como um fenômeno de “centralização cerebral materna”, semelhante ao que ocorre no feto. Os índices doplervelocimétricos das artérias oftálmicas constituem um método indireto para análise da circulação cerebral e podem servir como diagnóstico e monitoramento das pacientes com pré-eclâmpsia. Para o artigo original a curva de normalidade da artéria oftálmica quanto ao Doppler no terceiro trimestre de gestação a média e o desvio padrão para a velocidade diastólica para pacientes normais foram de 7,62cm/s \pm 3,02; para a velocidade sistólica foram de 33,42 cm/s \pm 10,19; para a relação sístole/diástole foram de 4,50 \pm 1,15 e para o índice de resistência foi de 0,77 \pm 0,06. Considerando o *cut-off* de 8,25 cm/s, para a velocidade diastólica, verificou-se uma sensibilidade de 76%, especificidade de 69% e falso positivo de 31%. Com o *cut-off* de 28,64 cm/s para a velocidade sistólica, verificou-se uma sensibilidade de 76%, uma especificidade de 39% e falso positivo de 61%. Com o *cut-off* de 0,64 para o índice de resistência, verificou-se uma sensibilidade de 76%, especificidade de 02%, falso positivo de 98%. Com o *cut-off* de 2,79 para a relação sístole/diástole, verificou-se uma sensibilidade de 76% e especificidade de 02%, e falso positivo de 98%. Considerando os testes avaliados, o melhor resultado da curva ROC foi para a velocidade diastólica da artéria oftálmica. **CONCLUSÃO:** os estudos encontrados na revisão sistemática indicam que gestantes com pré-eclâmpsia apresentam vasodilatação com hiperfluxo da artéria oftálmica, o que pode caracterizar um fenômeno de centralização cerebral materna. No artigo original concluímos que a centralização materna é um evento possível

em mulheres portadoras de pré-eclâmpsia. Na curva de normalidade considerando a velocidade diastólica a média foi de $7,62 \text{ cm/s} \pm 3,02$. O *cut-off* da velocidade sistólica foi de $28,64 \text{ cm/s}$; da velocidade diastólica foi de $8,25 \text{ cm/s}$; da relação sístole/diástole foi de $2,79$; e do IR foi de $0,64$. Na construção da curva ROC, observou-se que o teste que traduz a melhor acurácia é a velocidade diastólica, onde diante da velocidade acima de $8,25 \text{ cm/s}$ estaria caracterizado o fenômeno de “centralização materna”.

Palavras-chave: Ultrassonografia, Doppler; Artéria Oftálmica; Gravidez; Pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Performing a systematized review of the literature on the ophthalmic artery in women with normal pregnancies and those presenting with pre-eclampsia; writing an original article reporting on the results of a cross-sectional, prospective study on maternal cerebral centralization during the gestational period. **METHODS:** A systematic review of the literature involved articles found in the Medline database, via PubMed, and in the Biblioteca Virtual em Saúde - BVS (Virtual Library on Health), published between 1989 and 2011. The search strategy employed by the authors yielded 540 articles, of which 505 came from the Medline database and 35 from the BVS. Sixteen articles were selected for this study. Five of them refer to normal pregnancies, one refers to a pregnancy in which the woman presented with pre-eclampsia, while ten articles compared normal pregnancies with pregnant women presenting with pre-eclampsia. For the original article the authors performed a descriptive study with 86 pregnant women, 52 of which had normal pregnancies while 34 presented with pre-eclampsia. The parameters analyzed, constituting part of the variables studied, were systolic velocity (SV), diastolic velocity (DV), the resistance index and the systole/diastole ratio. In addition to these variables, the authors also studied the following epidemiological variables: gestation, parity, abortion, weight, height, BMI, maternal age and gestational age. **RESULTS:** The results of the systematic revision may allow concluding that pregnant women with preeclampsia have presented a reduction in vascular resistance with an increase of the flow of the ophthalmic artery, which could be characterized as a phenomenon of “maternal cerebral centralization”, similar to what happens to the fetus. The dopplervelocimetric indexes of the ophthalmic arteries constitute an indirect method to analyze the cerebral circulation and may serve as diagnoses and monitoring of patients with preeclampsia. For the original article, in the normality curve of the ophthalmic artery on what concerns the Doppler in the third trimester of pregnancy, the average and standard deviation for the diastolic velocity for normal patients was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$; for systolic velocity it was $33.42 \text{ cm/s} \pm 10.19$; for the systole/diastole relation it was 4.50 ± 1.15 , and for the resistance index it was 0.77 ± 0.06 . Considering the *cut-off* of 8.25 cm/s for the diastolic velocity, we could find a sensibility of 76%, a specificity of 69%, and a false positive of 31%. With the *cut-off* of 28.64 cm/s for the systolic velocity, we could find a sensibility of 76%, a specificity of 39%, and a false positive of 61%. With the *cut-off* of 0.64 for the resistance index, we could find a sensitivity of 76%, a specificity of 02%, a false positive of 98%. With the *cut-off* of 2.79 for the systole/diastole relation, there was a sensitivity of 76%, and a specificity of 02%, and a false positive of 98%. Considering the tests assessed the best result of the ROC curve was for the diastolic velocity of the ophthalmic artery. **CONCLUSION:** to sum up, the studies found while performing a systematic review indicate that pregnant women exhibiting pre-eclampsia symptoms present with vasodilation with hyperflow of the ophthalmic artery, which can

be characterized as maternal cerebral centralization phenomenon. In the original article, the authors concluded that the maternal centralization is a possible event in women with preeclampsia. When we considered the diastolic velocity in the normality curve, the average was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$. The cut-off of the systolic velocity was 28.64 cm/s ; the diastolic velocity was 8.25 cm/s ; the systole/diastole relation was 2.79; and the RI was 0.64. In the ROC curve, we could find that the test that translates the best accuracy level is the diastolic velocity, where before a velocity over 8.25 cm/s , the phenomenon of maternal centralization would be characterized.

Key words: Ultrasound, Doppler; Ophthalmic artery; Pregnancy; Preeclampsia.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Algumas doenças que ocorrem durante o ciclo gravídico puerperal, específicas ou não da gestação, apresentam alteração do padrão vascular, especialmente vasoespasma acompanhado ou não de trombose, tendo como efeito final a isquemia tecidual. Essa alteração pode ser avaliada e documentada através da metodologia do Doppler (FITZGERALD e DRUMM, 1977; HATA et al., 1992; FRANCISCO e ZUGAIB, 2008).

Dentro dessas ocorrências, a de maior importância é a pré-eclâmpsia/ eclâmpsia, doença específica da gestação que se apresenta clinicamente com quadro de hipertensão arterial materna associado à proteinúria (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; SIBAI et al., 2005; CABRAL et al., 2009; WHO, 2011).

A pré-eclâmpsia compromete todos os órgãos e sistemas maternos, com maior intensidade nos sistemas vascular, hepático, renal e cerebral, influenciando diretamente a fisiologia placentária e promovendo más condições fetais. O uso do Doppler no leito placentário, considerando o fluxo materno-placentário e o feto-placentário, consegue identificar com clareza a insuficiência vascular instalada nestas pacientes (CALLEN; PAPAGEORGHIOU et al., 2004; ALVES et al., 2011).

Nestas condições adversas, o feto desenvolve o fenômeno da centralização cerebral com a finalidade de garantir melhor oxigenação e melhor nutrição para os órgãos nobres (cérebro, coronárias, suprarrenal) em detrimento dos órgãos periféricos, garantindo, temporariamente, a sua sobrevivência (CALLEN; COSTA e GADELHA, 2006; AMARAL e CHA, 2008).

Estudos recentes, utilizando Doppler em sítios vasculares maternos, têm mostrado que diante das más condições de vitalidade promovidas pela hipóxia tecidual, a gestante pode desenvolver o fenômeno da centralização

semelhante ao que ocorre no feto (HATA et al., 1992; 1995; MACKENZIE et al., 1995; OHNO et al., 1999; AYZ et al., 2003; DINIZ, A. L. et al., 2008; BARBOSA et al., 2010).

Diante do exposto, o estudo da artéria oftálmica na gestante através do Doppler abriu uma nova perspectiva no acompanhamento de gestações de alto risco, principalmente na pré-eclâmpsia, uma vez que pode auxiliar no seguimento destes casos durante a gestação (HATA et al., 1992; MACKENZIE et al., 1995; DINIZ et al., 2005).

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 Importância epidemiológica

As síndromes hipertensivas da gravidez são uma importante causa de morbidade grave e, em longo prazo, incapacidade e morte entre as mães e seus filhos. Na África e na Ásia, quase um décimo de todas as mortes maternas está associado à doença hipertensiva específica da gravidez, enquanto que um quarto das mortes maternas na América Latina tem sido associado à essas complicações. Entre os distúrbios hipertensivos que complicam a gravidez, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia se destacam como as principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal (SIBAI et al., 2005; SOUZA et al., 2006; WHO, 2011). Em 2003, entre as causas diretas, a doença hipertensiva específica da gestação representou a primeira causa de óbito entre todas as categorias de raça e cor consideradas (BRASIL, 2009).

1.2.2 Conceito

A pré-eclâmpsia é definida como o aumento de pressão arterial (PA \geq 140/90 mmHg) acompanhada de proteinúria, em gestante sem história de hipertensão arterial, que aparece após a 20^a semana de gestação (ou antes, nos casos de doença trofoblástica gestacional). Quando não está presente a proteinúria, considera-se pré-eclâmpsia quando o aumento de pressão é acompanhado de sintomas clínicos como cefaleia, borramento de visão, e dor abdominal, e alterações laboratoriais, como especialmente contagem baixa de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas (National

High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; SIBAI, 2003; SIBAI et al., 2005; SOUZA et al., 2006)

1.2.3 Incidência

Nas gestantes primíparas, a maior parte dos casos de pré-eclâmpsia é leve. Nestas pacientes, a doença normalmente, aparece próximo ao termo ou no período intraparto e o prognóstico normalmente é favorável. Ao contrário, a frequência e a gravidade da doença são maiores nas multíparas, na hipertensão crônica, na gestação anterior com pré-eclâmpsia, na *diabetes mellitus* e nas trombofilias preexistentes (SIBAI et al., 2005; SOUZA et al., 2006).

Vários fatores de risco para a pré-eclâmpsia têm sido identificados. Sendo classificados em relacionados ao casal e à gestação e à mãe. São fatores de risco relacionados ao casal: a pouca exposição ao esperma; a primipaternidade; gestações após inseminação artificial, doação de oócitos, doação de embriões e o efeito protetor de mudança de parceiros nos casos de pré-eclâmpsia em gestação anterior. Os fatores relacionados à gestação e à mãe são: extremos da idade materna; pré-eclâmpsia em gestação anterior; hipertensão crônica ou doença renal; doença reumatológica; baixo peso ao nascer da mãe; obesidade e resistência à insulina; *diabetes mellitus* pré-gestacional; infecções maternas; trombofilias preexistentes; suscetibilidade de genes maternos; história familiar de pré-eclâmpsia; tabagismo (risco baixo) e degeneração hidrópica da placenta (SIBAI et al., 2005; SOUZA et al., 2006).

1.2.4 Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da pré-eclâmpsia é multifatorial, sendo a principal intercorrência que complica a gravidez, além de ser a maior causa de morbiletalidade na maioria dos países em desenvolvimento (CUNNINGHAM e TWICKLER, 2000; SOUZA et al., 2006; BRANDÃO et al., 2011; 2011; BRANDÃO et al., 2012).

Acredita-se haver uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que determina o defeito na invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas. Esse defeito causa redução na pressão de perfusão uteroplacentária, com conseqüente isquemia e hipóxia da placenta no decorrer da gestação. A isquemia placentária libera fatores, como citocinas pró-inflamatórias, que iniciam a cascata de eventos celulares e moleculares, determinando a disfunção endotelial dos vasos, com aumento da resistência vascular. A pré-eclâmpsia compromete todos os órgãos e sistemas maternos, com maior intensidade nos sistemas vascular, hepático, renal e cerebral (SIBAI, 2003; SIBAI et al., 2005; CABRAL et al., 2009; 2011).

A disfunção endotelial é hoje o evento fisiopatológico que melhor consegue explicar as manifestações clínicas e as complicações desta síndrome, desde o aumento da pressão arterial até a hiperperfusão do sistema nervoso central (BRANDÃO et al., 2012).

Para que a gravidez se processe adequadamente é necessário que ocorra uma vasodilatação sistêmica para acomodar o aumento da volemia materna, com uma baixa reatividade do endotélio às substâncias vasoconstritoras. Na gestante com boa adaptação gestacional ocorre liberação maciça de óxido nítrico promovendo assim este estado refratário. O óxido nítrico é produzido e armazenado no endotélio, daí a necessidade de um endotélio íntegro (CABRAL et al., 2009; BRANDÃO et al., 2012).

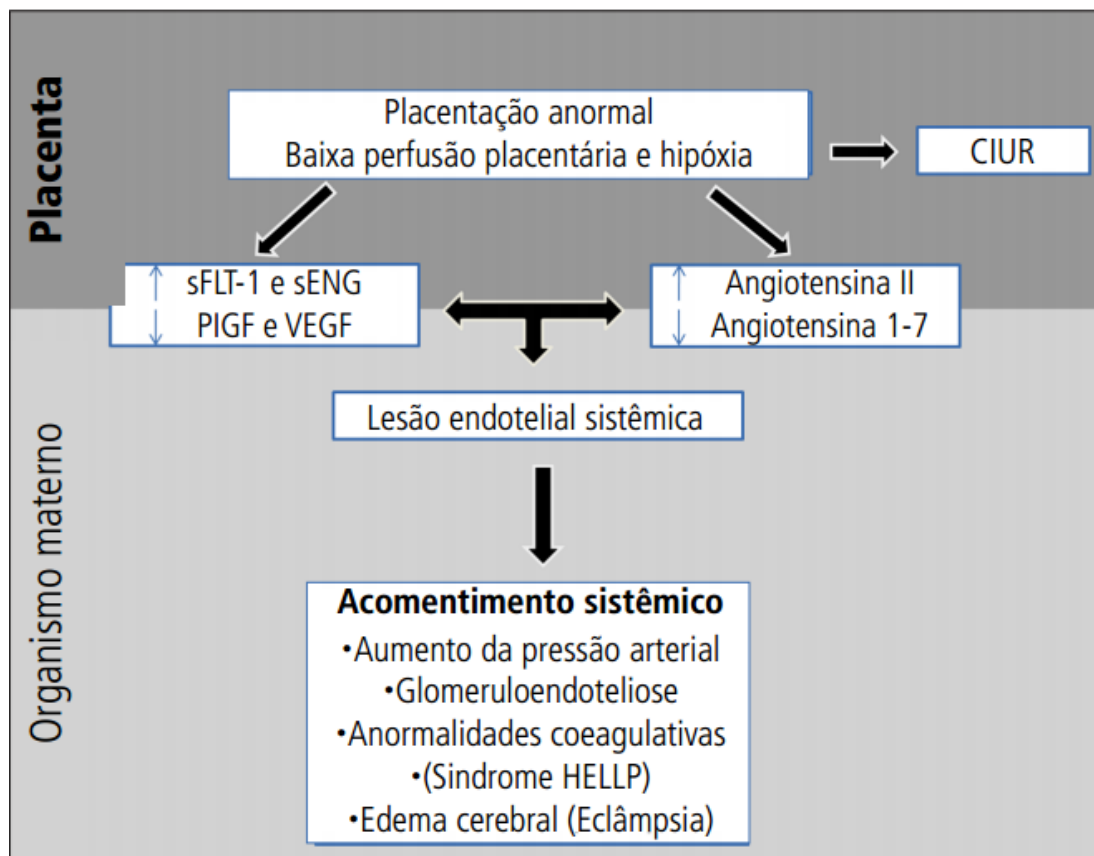


Figura 1 – Esquema representativo do processo de lesão endotelial na pré-eclâmpsia. Adaptado (BRANDÃO et al., 2011).

Vários estudos que avaliaram, através do Doppler, a artéria oftálmica demonstram a vasodilatação deste vaso em pacientes com pré-eclâmpsia. Nas pacientes com encefalopatia hipertensiva (eclâmpsia), observa-se uma falha na auto-regulação do fluxo cerebral. Várias teorias procuram explicar a hiperperfusão e vasodilatação orbital que ocorrem nestas gestantes (DINIZ, A. L. et al., 2008; DINIZ, A. L. D. et al., 2008).

A teoria hiperdinâmica descrita por Easterling et al. (1989) relata que o débito cardíaco está aumentado na pré-eclâmpsia, juntamente com a vasodilatação periférica compensatória, mecanismo que tentaria manter a pressão arterial estável. Com o agravamento da doença, haveria elevação da resistência vascular caracterizada pela vasoconstrição.

Outra teoria foi proposta por Belfort et al. (1999) com o relato de que a queda da resistência dos vasos orbitais ocorre devido à abertura de leitos vasculares secundários (shunts), diante da elevação da pressão arterial sistêmica, com desvio de sangue do sistema nervoso central e da órbita para

o sistema periférico. Este fenômeno seria responsável por uma vasodilatação autorregulada das artérias orbitais, a fim de manter adequada irrigação para o sistema nervoso central e a órbita. Os vasos orbitais são ramos diretos da artéria carótida interna, com interação entre os territórios vasculares secundários. Esses eixos ligam o sistema carotídeo externo ao interno, a fim de manter o suporte adequado para o sistema nervoso central (BELFORT et al., 1999).

Ober et al. (2001) propuseram outra teoria cuja hipótese é de que o vasoespasmo na pré-eclâmpsia ocorreria principalmente na microcirculação, provocando uma isquemia local. Nesta situação, haveria processo de compensação inicial pela dilatação de artérias de maior calibre (artéria oftálmica), cuja intenção seria de aumentar a perfusão do tecido isquemiado. Acredita-se que a queda da resistência nos vasos orbitais possa ser decorrente de mecanismos auto regulatório vascular para manter a oxigenação adequada dos territórios nobres, como o sistema nervoso central, caracterizando a possível centralização materna. Este fato parece se assemelhar à centralização fetal (DINIZ, A. L. et al., 2008).

O agravamento da pré-eclâmpsia está associado à queda progressiva da impedância dos vasos orbitais, determinada pela vasodilatação e hiperperfusão. Com o agravamento da pré-eclâmpsia há piora progressiva deste quadro de hiperperfusão orbital (NAKATSUKA et al., 2002). Esta hiperperfusão associada à perda dos mecanismos auto regulatórios arteriais podem levar ao edema, convulsões e, também, à congestão da trama capilar, levando a um vasoespasmo das artérias da retina (fase I da retinopatia hipertensiva); elucidando assim os achados de vasoconstrição arteriolar nos exames de fundoscopia de gestantes com pré-eclâmpsia (DINIZ, A. L. et al., 2008; BARBOSA et al., 2010).

O “barotrauma cerebral” é uma nova proposta para o mecanismo da eclâmpsia. Diante de um quadro de hipertensão persistente e da perfusão cerebral excessiva nas artérias, o diâmetro das artérias cerebral anterior, média, e posterior é danificado pelo referido processo de “barotrauma”. Isto resulta na falha de regulação a este nível e no desenvolvimento de uma nova pressão de perfusão cerebral e em encefalopatia hipertensiva. Os vasos sanguíneos distais são então expostos a pressões excessivas e

edema cerebral vasogênico, ocasionalmente citotóxico. Se este vasoespasmo for acentuado, poderá ocorrer isquemia cerebral com hemorragia. Está hipótese permite explicar tanto a presença de isquemia como de encefalopatia na mesma paciente (BELFORT et al., 1999; BELFORT et al., 2002; SOUZA et al., 2006).

1.2.5 Classificação

Segundo o Consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), publicado em 1990 e reafirmado em 2000, as várias formas de manifestação da hipertensão arterial na gestação podem ser classificadas em hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional transitória.

A pré-eclâmpsia pode ser classificada em pré-eclâmpsia leve e pré-eclâmpsia grave (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; 2011).

A pré-eclâmpsia leve é caracterizada por pressão sanguínea $\geq 140/90$ mmHg (2 ocasiões espaçadas de 6h), proteinúria $\geq 300\text{mg}/24$ hs, ou $\geq 1 +$ (2 amostras espaçadas de 6h) (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000).

A pré-eclâmpsia grave é caracterizada se um ou mais dos seguintes critérios estiverem presentes: caracterizada por pressão sanguínea $\geq 160/110$ mmHg (2 ocasiões espaçadas de 6h), proteinúria $\geq 5\text{g}/24$ hs, ou $\geq 3 +$ (2 amostras espaçadas de 6h), oligúria ($< 500\text{ml}/24\text{h}$), trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, dor epigástrica ou no quadrante superior direito, edema de pulmão ou cianose e distúrbios visuais ou cerebrais (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000).

A eclâmpsia é definida como a presença de convulsão em mulheres com pré-eclâmpsia (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000).

A pré-eclâmpsia leve pode progredir para as formas mais graves, sem necessariamente apresentar todos os critérios de gravidade. A evolução

clássica da forma grave está relacionada com o aparecimento de um ou mais dos seguintes agravamentos: eclâmpsia; *hemolysis, elevated enzymes liver, low count platelets* (Síndrome HELLP); hemorragia cerebral; falência hepática; edema pulmonar e coagulopatia de consumo (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; 2011).

1.2.6 Métodos diagnósticos por imagem

Uma forma indireta de se avaliar a integridade da função endotelial é através da dilatação fluxo-mediada (DFM), exame ultrassonográfico que avalia a integridade da resposta endotelial frente a um estímulo hipoxêmico transitório induzido (BRANDÃO et al., 2012).

Outra forma de avaliação vascular é através da dopplervelocimetria da artéria oftálmica. Nas gestantes com pré-eclâmpsia é observada uma diminuição da resistência dos vasos cerebrais, indicando uma hiperperusão que é consequência da perda da capacidade de autorregulação do fluxo das artérias do sistema nervoso central, culminando com edema cerebral e posteriormente com convulsão (BELFORT et al., 1999; CUNNINGHAM e TWICKLER, 2000; DINIZ, A. L. et al., 2008; BARBOSA et al., 2010; BRANDÃO et al., 2012).

Na pré-eclâmpsia, o estudo do fluxo das artérias uterinas e das artérias umbilical e cerebral média já está bem estabelecido. Sabe-se que suas alterações podem ser responsáveis por importantes consequências obstétricas, como crescimento intrauterino restrito e óbito fetal (FITZGERALD e DRUMM, 1977; TAKATA et al., 2002; PAPAGEORGHIOU et al., 2004; FRANCISCO e ZUGAIB, 2008).

Estes estudos de dopplervelocimetria nas artérias uterinas maternas, realizado entre 22 e 24 semanas de gestação, concluíram que a chance de uma mulher com dopplervelocimetria alterada na artéria uterina desenvolver pré-eclâmpsia era seis vezes maior que uma mulher com Doppler das uterinas normal (PAPAGEORGHIOU et al., 2004).

Para compreender o fenômeno de centralização materna, é importante que se conheça o padrão vascular da artéria durante o período gestacional de baixo risco e alto risco.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a possibilidade de ocorrência do fenômeno de centralização cerebral na gestante portadora de pré-eclâmpsia.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistematizada da literatura sobre a dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes normais e com pré-eclâmpsia.
- Fazer um estudo prospectivo sobre centralização cerebral materna no período gestacional.

3 PUBLICAÇÕES

Artigo 01 - Centralização cerebral materna na pré-eclâmpsia: revisão sistemática

Artigo 02 – “Maternal Cerebral Centralization Evaluated by Doppler Images of the Ophthalmic Artery during Gestation”

Centralização cerebral materna na pré-eclâmpsia: revisão sistemática

Maternal cerebral centralization in pre-eclampsia: systematic review

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

Palavras-chave
Ultrassonografia
Ultrassonografia Doppler
Artéria oftálmica
Gravidez
Pré-eclâmpsia

Keywords
Ultrasonography
Ultrasonography, Doppler
Ophthalmic artery
Pregnancy
Pre-eclampsia

Resumo

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

Endereço para correspondência: Glauceire Marquez Franco – Rua 9-8, 223, apto 1.302 – Setor Oeste – CEP: 74110-120 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: glauceiremf@hotmail.com

Conflito de interesses: não há

Introdução

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

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

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

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

Métodos

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

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

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

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

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

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

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

Resultados

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

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

Gestantes normais

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

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

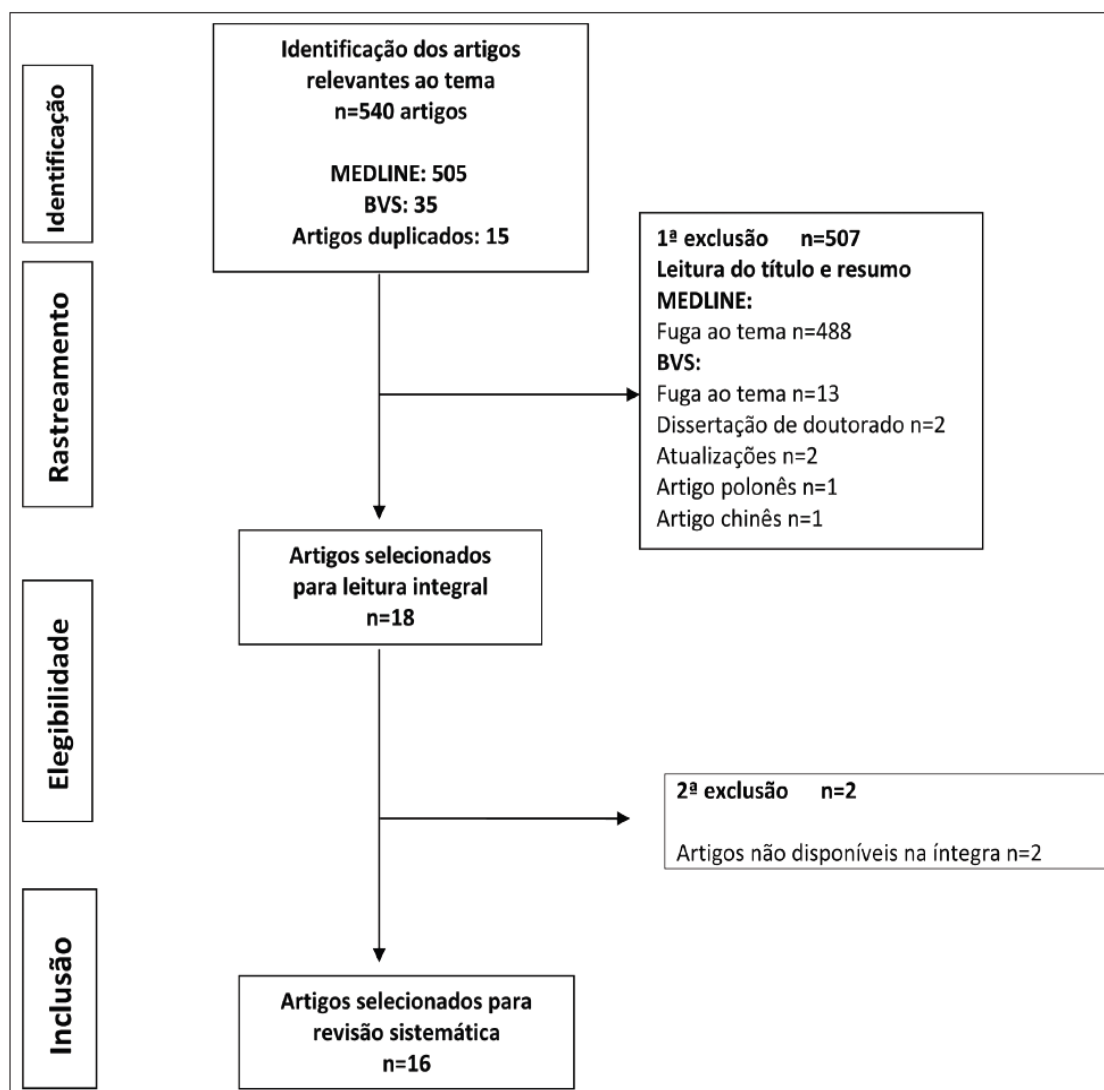


Figura 1 – Diagrama do fluxo de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão dos estudos para revisão sistemática.

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

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

gestação. Ainda neste grupo, foram avaliados os mesmos índices entre os olhos direito e esquerdo, concluindo-se que é factível a análise unilateral¹⁴ (B).

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

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão

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

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

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

Gestantes com pré-eclâmpsia

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

Gestantes normais e gestantes com pré-eclâmpsia

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

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

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

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

Tabela 2 – Valores dos índices dopplerfluxométricos em gestantes normais

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

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

Tabela 3 – Valores dos índices doplexométricos em gestantes com pré-eclâmpsia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Discussão

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusões

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

Leituras suplementares

- Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992;340(8812):182-3.
- Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):174-8.
- Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med*. 2002;21(3):309-13.
- Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Doplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):168-73.
- Belfort MA, Saade GR. Oxygen delivery and consumption in critically ill pregnant patients: association with ophthalmic artery diastolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):211-7.
- Belfort M, Saade G, Yared M, Cruz A, Lang A, Kramer W, et al. Cerebrovascular resistance in preeclampsia: the middle cerebral artery distribution responds differently than other regions of the brain. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:382.
- Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010;55(1):189-93.
- Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakiyama M, Aril Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):361-3.
- Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):931-9.
- Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;40(1):32-5.
- Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):216-20.
- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39(2):91-2.
- Mackenzie F, De Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. *J Ultrasound Med*. 1995;14(9):643-7.
- Hata T, Miyazaki K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(5):328-31.
- Carneiro RS, Sass N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):211-5.
- de Oliveira CA, de Sá RA, Velarde LG, Marchiori E, Netto HC, Ville Y. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery in normal pregnancy: reference values. *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):563-9.
- Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):601-7.
- Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol*. 2003;46(3):244-9.
- Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology*. 1989;173(2):511-6.

Artigo 02 - “Maternal Cerebral Centralization Evaluated by Doppler Images of the Ophthalmic Artery during Gestation”

“Maternal Cerebral Centralization Evaluated by Doppler Images of the Ophthalmic Artery during Gestation”

“Maternal Cerebral Centralization”

Glaucimeire M. FRANCO^a, Bruna Priscila B.R. SANTOS^b, Cynthia Roberta T. BARROS^c, Livia B.G. MACHADO^c, Carolina R. MENDONÇA^a, Waldemar N. AMARAL^d.

^aMaster Degree Candidate in Health Sciences at the Faculdade de Medicina of the Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO) - Brazil.

^bMedical Student at the Faculdade de Medicina of the Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO) - Brazil.

^cResident at the Hospital Materno Infantil- Goiânia (GO) - Brasil.

^dAdjunct Professor at the Faculdade de Medicina of the Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brazil.

Source of funding: None.

Conflict of interest: No conflict of interest.

Address for correspondence:

Glaucimeire Marquez Franco -

Rua 9-B N. 223 Ed. Madre Paulina Apto 1302 Setor Oeste -

CEP: 74110-120 – Goiânia (GO), Brasil -

E-mail: glaucimeiremf@hotmail.com

Word count: 3.127

Number of tables: 2

Number of figures: 5

Number of complementary files containing digital data: 0

Abstract

Objectives: To evaluate the possibility of occurrence of cerebral centralization phenomenon in pregnant women with preeclampsia; to define the normality curve of the ophthalmic artery relation on what concerns the Doppler in the third trimester of pregnancy; to define the *cut-off* of the systolic velocity, the diastolic velocity, the systole/diastole relation and the index of resistance of the ophthalmic artery; and to build up the ROC curve to define the most accurate Doppler test. **Patients and Methods:** Descriptive study conducted with 86 pregnant women, being 52 normal pregnant women, and 34 women with preeclampsia. **Results:** In the normality curve of the ophthalmic artery on what concerns the Doppler in the third trimester of pregnancy, the average and standard deviation for the diastolic velocity for normal patients was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$; for systolic velocity it was $33.42 \text{ cm/s} \pm 10.19$; for the systole/diastole relation it was 4.50 ± 1.15 , and for the resistance index it was 0.77 ± 0.06 . Considering the *cut-off* of 8.25 cm/s for the diastolic velocity, we could find a sensibility of 76%, a specificity of 69%, and a false positive of 31%. With the *cut-off* of 28.64 cm/s for the systolic velocity, we could find a sensibility of 76%, a specificity of 39%, and a false positive of 61%. With the *cut-off* of 0.56 for the resistance index, we could find a sensitivity of 76%, a specificity of 02%, a false positive of 98%. With the *cut-off* of 2.79 for the systole/diastole relation, there was a sensitivity of 76%, and a specificity of 02%, and a false positive of 98%. Considering the tests assessed the best result of the ROC curve was for the diastolic velocity of the ophthalmic artery. **Conclusion:** The maternal centralization is a possible event in women with preeclampsia. When we considered the diastolic velocity in the normality curve, the average was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$. The cut-off of the systolic velocity was 28.64 cm/s ; the diastolic velocity was 8.25 cm/s ; the systole/diastole relation was 2.79; and the RI was 0.64. In the ROC curve, we could find that the test that translates the best accuracy level is the diastolic velocity, where before a velocity over 8.25 cm/s , the phenomenon of maternal centralization would be characterized.

Keywords: Ultrasound, Doppler; Ophthalmic artery; Pregnancy; Preeclampsia.

Introduction

Preeclampsia is responsible for a significant increase in perinatal morbidity, and one of the main causes of maternal mortality [1, 2]. The incidence of this condition is high throughout the world, ranging from 5 to 10% [3-6].

Pregnant women with hypertension require special care, which should also be extended to the product of conception, since there is a greater likelihood that these women may have to be hospitalized during the prenatal period, in view of the fact that they and their fetuses are at a greater risk [3, 7-9].

Even though this syndrome has been studied extensively, there is still no consensus on the pathophysiology of preeclampsia, and the etiology of this condition remains unknown. Among the several theories that have already been put forth, it is believed that this syndrome is caused by peripheral vasospasm, associated to decreased perfusion in all the maternal organs, which in turn leads to vascular hyper-reactivity. The role of endothelial dysfunction, probably mediated by immunological factors, which would lead to the activation of pro-coagulating substances and the inhibition of the physiological vasodilation of pregnancy is currently being considered as a possible cause [1, 3, 4, 10-12].

In the presence of adverse situations, it is known that the fetus exhibits cerebral centralization, as means to protect vital organs, such as the brain, the heart and the adrenal glands [9, 13, 14]. Studies focusing on the ophthalmic artery have shown that cerebrovascular resistance is decreased in pregnant patients presenting with preeclampsia. It is believed that this mechanism that protects the vital organs of the fetus can also be noted in pregnant women; that is, a maternal cerebral centralization phenomenon which serves to protect the mother's vital organs [8, 15-17].

For this reason, a proposal was made to use Doppler velocimetry to investigate blood flow parameters of the ophthalmic artery in pregnant women with normal pregnancies and in those presenting with preeclampsia. The main purpose of this investigation was to study the mechanism that protects the mother's vital organs, via cerebral centralization, and its real prognostic value.

Therefore, the main objective of the study was to evaluate the possibility of occurrence of cerebral centralization phenomenon in pregnant women with preeclampsia; to define the normality curve of the ophthalmic artery relation on what concerns the Doppler in the third trimester of pregnancy; to define the *cut-off* of the systolic velocity, the diastolic velocity, the systole/diastole relation and the index of resistance of the ophthalmic artery; and to build up the ROC curve to define the most accurate Doppler test.

Materials and Methods

To achieve the objectives set for this investigation, an experimental cross-sectional study was performed to evaluate the ophthalmic artery via Doppler imaging techniques in pregnant women during the third trimester. These women were seen at the low and high risk pregnancy service of the Department of Gynecology and Obstetrics of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Goiás, the Materno Infantil Hospital, Fêmina Diagnósticos Clinic and Fértil Clinic from 2010 to 2011.

The study sample included 86 pregnant women distributed as follows: a group of normal patients with 52 women with normal blood pressure and a group of patients presenting with preeclampsia comprised of 34 patients with clinical and laboratory diagnosis of this condition. The sample size was obtained by calculating for a finite population, taking into consideration the fact that in the recruiting sites there was a flow

of approximately 2.300 pregnant women within the period of one month; the error considered was 0.8%; the number for the sample was determined to be 85.5 patients.

Inclusion criteria for the two groups were pregnant women with ages ranging from 18 to 35 years, with a single spontaneous pregnancy, absence of any co-morbidity, stated absence of medication and blood pressure levels within the normal range from the beginning of the pregnancy. The patients included in the sample also had to agree to participate in the study and sign an informed consent form. Inclusion criteria for the pre-eclampsia group were pregnant women who fulfilled clinical and laboratorial criteria for this condition.

The patients who were excluded from the study were those who went into labor during the Doppler procedure and those presenting with eclampsia and other types of hypertension.

For the tests, the authors used a Philips and Medison accuvix ultrasound machine with a pulsed-wave Doppler and color flow mapping and a 7.5 MHz linear array transducer.

All the tests were performed by the researcher herself, as she has experience with this type of test.

For the Doppler imagining of the ophthalmic artery, the patients were placed in a supine position. The patient was asked to close her eyes, a drop of gel was then placed on the upper right eyelid and the transducer was placed transversally to the eyelid. The transducer didn't exert any pressure of the eyelids, while it was being moved longitudinally, to prevent possible changes in the results. The Diniz et al. [18] technique was used in this test.

After the identification of the ophthalmic artery, approximately six good waves were recorded before the results were assessed. The images were analyzed in real time. The angle of insonation between the sound beam and the blood flow was determined and tended to be 0°. The investigator used a 50 HZ filter, a 125 KHz pulse repetition frequency, and the sample volume was adjusted between 2-3 mm.

The ophthalmic artery was viewed in its entirety. The flow was measured in the nasal position above the optic nerve, 10-15 mm from the posterior scleral wall [18].

The parameters analyzed and included in the variable considered for this study were systolic velocity (SV), diastolic velocity (DV), the resistance index and the systole/diastole ratio. The resistance index (RI) was calculated by the systolic velocity (SV) minus the diastolic velocity (DV) ratio divided by the systolic velocity (VS); $RI = (SV - DV) / SV$. In addition to these variables, the authors also studied the following epidemiological variables: gestation, parity, abortion, weight, height, BMI, maternal age and gestational age.

Group homogeneity was compared by calculating the mean, standard deviation, cut-off point, and normal p of epidemiological variables. The Kolmogorov Smirnov Test was used to perform a Statistical Adherence Test on a sample, for the purpose of determining whether data distribution was normal. After determining the variables, a reference curve was plotted for the normal pregnancies to establish the cut-off point which determines maternal cerebral centralization. The Man-Whitney test, Student's T test, and the Fisher Test were then used to analyze the data.

This study was evaluated and approved by the Internal Review Board of the Materno Infantil Hospital (HMI), protocol No. 078/09. There are no funding agents or

conflicts of interest.

Results

Results obtained are presented in tables, figures and charts. Table 1 shows that the groups were homogeneous for most of the variables. The chart shows that smoking was three times more prevalent in the group of women with normal pregnancies, relative to the group of pregnant women presenting with pre-eclampsia, although the result was not statistically significant ($p < 0.065$), figure 4.

Table 2 compares the dopplervelocimetric parameters of the ophthalmic artery of the two groups. It was determined that the diastolic velocity, the systole/diastolic ratio and the resistance index were significantly different between the two groups.

Figure 1 shows the normality curve of the diastolic velocity of the ophthalmic artery at the Doppler in the third trimester of pregnancy. The average and standard deviation for the diastolic velocity for normal patients was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$.

Figure 2 shows the ROC curve with the *cut-off* considering the systolic velocity, the diastolic velocity, the systole/diastole relation, and the index of resistance of the ophthalmic artery respectively.

Figure 3 shows the normality curve with the *cut-off* of the diastolic velocity of the ophthalmic artery which is located to the right, with a value of 8.24 cm/s ; sensitivity of 76%, and specificity of 69%, and a false positive of 31%.

Discussion

The greatest contribution of this study was to confirm data found in the literature showing the presence of the cerebral centralization phenomenon in pregnant women presenting with pre-eclampsia, similar to what happens in fetuses with hypoxia.

In these women, diastolic velocity was higher in the ophthalmic artery, while resistance indices were smaller, as were the values for the systole/diastole ratio.

The middle cerebral artery and the ophthalmic artery are two vessels that, at a Doppler study, allow the frontal insonation to the red blood cells column where the insonation angle is zero. Knowing that the cosine of zero is one, one might obtain a better Doppler effect because it is not necessary to correct the angle of insonation [13,14]. The calculus of the systolic and the diastolic velocities can be used in pure form and with a true representation of the circulatory overview. Accordingly, in the fetus we can use the systolic velocity of the middle cerebral artery as a faithful methodology to keep track of the fetal anemia [13].

In an earlier study, Hata et al. [17] evaluated the orbital circulation of women with normal pregnancies and of those presenting with pre-eclampsia and found an increase in the systolic and diastolic velocities, and a decrease in the pulsatility index in the patients with pre-eclampsia.

Another finding of this study was that the values of the resistance index and of the systole/diastole ratio are low in pregnant women presenting with pre-eclampsia, thereby reinforcing the theory of blood flow distribution to vital organs under hypoxia [9, 13, 15-17].

Another contribution of this study was to use the ROC curve to determine the *cut-off* to establish the value from which the dopplerfluxometric parameters studied abandon the normality levels to become pathologic ones. Considering the *cut-off* of 8.25 cm/s for the diastolic velocity, we could find a sensibility of 76%, specificity of 69% and false positive of 31%. With a *cut-off* of 28.64 cm/s for the systolic velocity, we could find a sensibility of 76%, a specificity of 39%, and a false positive of 61%. With a

cut-off of 0.56 for the resistance index, we found a sensibility of 76%, a specificity of 02%, a false positive of 98%. With a *cut-off* of 2.79 for the systole/diastole relation, we found a sensibility of 76%, a specificity of 02%, and a false positive of 98%. Considering the tests evaluated, the best ROC curve result came from the diastolic velocity of the ophthalmic artery.

Nakatsuka et al in a wish to investigate the action of a vasodilator drug (transdermal isosorbide dinitrate), dopplervelocimetric indexes of the ophthalmic artery were analyzed in ten pregnant women with severe preeclampsia, and in ten women with normal pregnancy. After the use of the drug, there was a decrease of the DVP ($p<0.05$) and PR ($p<0.01$), whereas the same was not detected in other indexes. According to the authors, the orbital circulation was found to be altered in patients with severe preeclampsia and the use of the vasodilator medication modified this relation.

This study was to first to use this type of methodology in patients with preeclampsia. Barbosa *et al* who used this methodology in pregnant women with imminence of eclampsia and eclampsia found a *cut-off* of 0.56 for the resistance index of the ophthalmic artery. The authors also observed that when the resistance index of the ophthalmic artery was below 0.56, the chance of being associated to the imminence of eclampsia and eclampsia was 12 times higher than the levels of platelets, lactate dehydrogenase, proteinuria, and pressoric levels. They also observed that patients with severe preeclampsia and with clinical evidences of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) presented a lower index of resistance in the ophthalmic artery, and concluded that the index of resistance of the ophthalmic artery is a relevant biomarker of PRES in severe preeclampsia [15].

Mackenzie *et al* (1997) established the normality values for the systole/diástole relation in women with normal pregnancy and concluded that this relation tends to decrease as the gestational age increases.

In this study, when women with normal pregnancy and ones with preeclampsia were compared by means of the Doppler of the ophthalmic artery, no significant result was found on what concerns the systolic velocity. However, the majority of the studies show an increase of this parameter in pregnant women with preeclampsia [16,19,21,22]. As to the assessment of the systole/diastole relation, we could not find any records in literature.

Although it was not the objective of the present study, which analyzed preeclampsia in a general way, one of the limitations of the sample studied was not to make possible the comparison between groups of pregnant women with mild preeclampsia/severe preeclampsia /imminent eclampsia and eclampsia. Later studies will possibly show if variations happen in these indexes depending on the seriousness of the disease.

In the normality curve of the ophthalmic artery, on what concerns the Doppler in the third trimester of pregnancy, the average and the standard deviation of the diastolic velocity for normal patients was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$; for the systolic velocity it was $33.42 \text{ cm/s} \pm 10.19$; for the systole/diastole relation it was 4.50 ± 1.15 , and for the resistance index it was 0.77 ± 0.06 . These results are compatible with literature [16,19-22].

From the results presented, we can conclude that there was a vasodilation of maternal cerebral vessels with the a diminishing of resistance and an increase of blood flow, being, therefore, configured the occurrence of cerebral centralization phenomenon

in preeclampsia pregnant women when compared to normotensive pregnant women in the population studied.

The maternal centralisation is a possible event in women with preeclampsia. In the normality curve, considering the diastolic velocity, the average was $7.62 \text{ cm/s} \pm 3.02$. The *cut-off* for the systolic velocity was 28.64 cm/s ; for the diastolic velocity it was 8.25 cm/s ; for the systole/diastole relation it was 2.79 ; and for the resistance index it was 0.64 . When building up the ROC curve, it was found that the test that translates the best accuracy was the diastolic velocity one, where before a velocity over 8.25 cm/s , the phenomenon of maternal centralization would be characterized. The Doppler of the ophthalmic artery is, therefore, a new method and it might be useful in the control of women with preeclampsia.

Acknowledgements

The authors thank all the workers of the institutions who collaborated with this study.

References

1. Vasconcellos M, Almeida M, Kahhale S, Peraçoli J, Sass N, Ramos J. Projeto Diretrizes Hipertensão na Gravidez. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. 2002.
2. Kahhale S, Carrara W, Bittar RE, Komagata H, Bunduki V, Zugaib M. Mortalidade perinatal nas síndromes hipertensivas; Perinatal mortality in hypertensive syndromes. *Rev ginecol obstet.* 1991; 2 (2):57-62.
3. Rudge MVC, Calderon IMP, Pereira B, Rea R, Milanez HMBPM. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - Manual de Orientação Gestação de Alto Risco. In: FEBRASGO, editor.: Casa Leitura Médica; 2011. p. 21-9.
4. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:S1-S22.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; 365 (9461):785-99.
6. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2003; 102 (1):181-92.
7. Cabral ACV, Cabral MA, Brandão A, Osanan GC, Lopes APBM. Aspectos atuais da fisiopatologia da pré-eclâmpsia com repercussões na conduta; Current aspects in the pathophysiology of preeclampsia with repercussions in the management. *Femina.* 2009; 37 (6):305-8.
8. Costa AAR, Ribas M, Amorim M, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002; 24 (7):455-562.

9. Francisco RPV, Zugaib M. Análise crítica da dopplervelocimetria para avaliação da vitalidade fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30 (4):163-6.
10. Sass N. Hipertensão arterial e nefropatias na gestação diretrizes e rotinas assistenciais. Manual. 2ª Edição ed: UNIFESP; 2007.
11. Souza ASR, Noronha Neto C, Coutinho IC, Diniz CP, Lima MMS. Pré-eclâmpsia; Preeclampsia. *Femina*. 2006; 34 (7):499-507.
12. Brandão AH, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral ACV. Doppler da artéria oftálmica e função endotelial na pré-eclâmpsia. *Radiologia Brasileira*. 2012; 45 (1):20-3.
13. Callen PW. Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia. 4ª ed. Philadelphia, PA; 2002.
14. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British Medical Journal*. 1977; 2:1450-1.
15. 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 (1):189-93.
16. Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 100 (3):216-20.
17. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet*. 1992; 340 (8812):182-3.

18. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med.* 2002; 21 (3):309-13.
19. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstetrics and gynecology.* 2002; 100 (5 Pt 1):931-9.
20. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40:32-5.
21. MacKenzie F, De Vermette R, Nimrod C, Boisvert D, Jackson B. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. *J Ultrasound Med.* 1995; 14 (9):643-7.

Table 1 – Comparing variable parameters of the group with normal pregnancies and the group of presenting with pre-eclampsia, in Goiania, for the period 2010-2011.

Variables	Normal		Pre-eclampsia		p
	Mean ± SD	Ave (CI 95%)	Mean ± SD	Ave (CI 95%)	
Gestation ¹	1.90 ± 1.30	1.5 (1.5-2.3)	1.85 ± 1.35	1.0 (1.4-2.3)	0.752
Parity ¹	0.79 ± 1.21	0.0 (0.5-1.1)	1.12 ± 1.29	1.0 (0.7-1.6)	0.107
Abortion ¹	0.15 ± 0.54	0.0 (0.0-0.30)	0.18 ± 0.58	0.0 (-0.3-0.4)	0.729
Weight ²	69.29 ± 12.00	69.0 (65.9-72.6)	78.02 ± 12.80	78.0 (73.5-82.6)	0.002*
Height ²	1.6 ± 0.1	1.62 (1.59-1.63)	1.6 ± 0.1	1.62 (1.61-1.65)	0.289
BMI ² (Kg/m ²)	26.48 ± 3.99	26.3 (25.4-27.6)	29.37 ± 4.35	27.8 (27.8-30.9)	0.002*
Maternal Age ²	25.96 ± 5.22	27.0 (24.5-27.4)	24.48 ± 5.57	25.0 (22.5-26.5)	0.258
Gestational Age ¹	32.89 ± 3.32	32.0 (32.0-33.8)	31.91 ± 3.53	32.7 (30.7-33.2)	0.185
SP ¹ (mmHg)	106.94 ± 12.96	110.00 (103.30-110.59)	147.87 ± 18.56	150.00 (141.18-154.57)	< 0.001*
DP ¹ (mmHg)	63.31 ± 9.93	60.00 (60.52-66.11)	95.06 ± 15.05	95.00 (89.63-100.49)	< 0.001*

¹ Mann-Whitney; ² Student T test

Table 2 – Comparing variable parameters of the group with normal pregnancies and the group of presenting with pre-eclampsia, in Goiania, for the period 2010-2011.

Variables	Normal		Pre-eclampsia		p
	Mean ± SD	Ave (CI 95%)	Mean ± SD	Ave (CI 95%)	
OA: SV	33.42 ± 10.19	31.38 (30.56-36.29)	37.76 ± 11.16	37.00 (33.73-41.78)	0.119
OA: DV	7.62 ± 3.02	6.80 (6.77-8.47)	11.13 ± 4.14	10.10 (9.63-12.62)	< 0.001*
OA: A/B	4.50 ± 1.15	4.15 (4.18-4.82)	3.63 ± 1.21	3.42 (3.19-4.06)	< 0.001*
OA: RI	0,77 ± 0.6	0,76(0,75-0,79)	0.69 ± 0.09	0.70 (0.66-0.72)	< 0.001*

Test used: Mann-Whitney

OA: SV - Ophthalmic Artery: velocity, OA: DV - Ophthalmic Artery: diastolic velocity

OA: A/B - Ophthalmic Artery: systole/diastole, OA: RI : Ophthalmic Artery -Resistance Index

List of figures

Figure 1 – Normality curve of the diastolic velocity of the ophthalmic artery in normal pregnant women, Goiânia 2010-2011.

Figure 2 – Receiver Operator Curve (ROC) for the diastolic velocity, systolic velocity, resistance index and systole/diastole relation, in pregnant women, Goiânia 2010-2011.

Figure 3 – Normal Curve adjusted and with a cutting point of the diastolic velocity of the ophthalmic artery in normal pregnant women, Goiânia 2010-2011.

Figure 4– Compares variable parameters of the group with normal pregnancies and the group presenting with pre-eclampsia, in Goiânia, for the period 2010-2011.

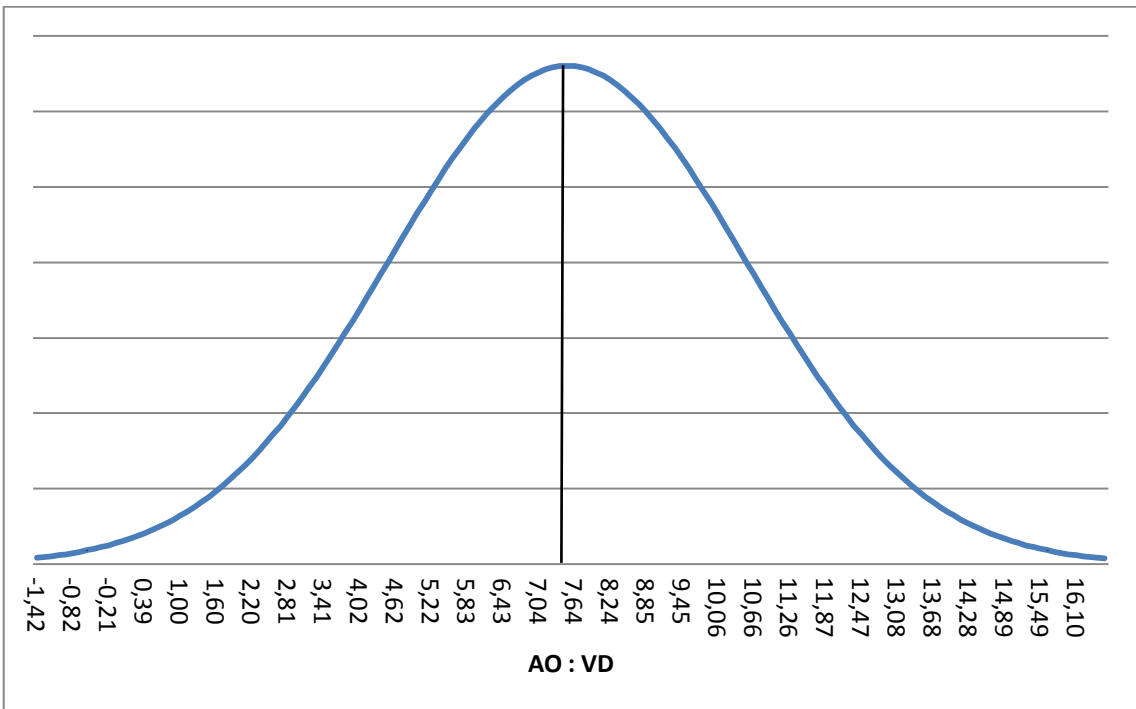


Figure 1

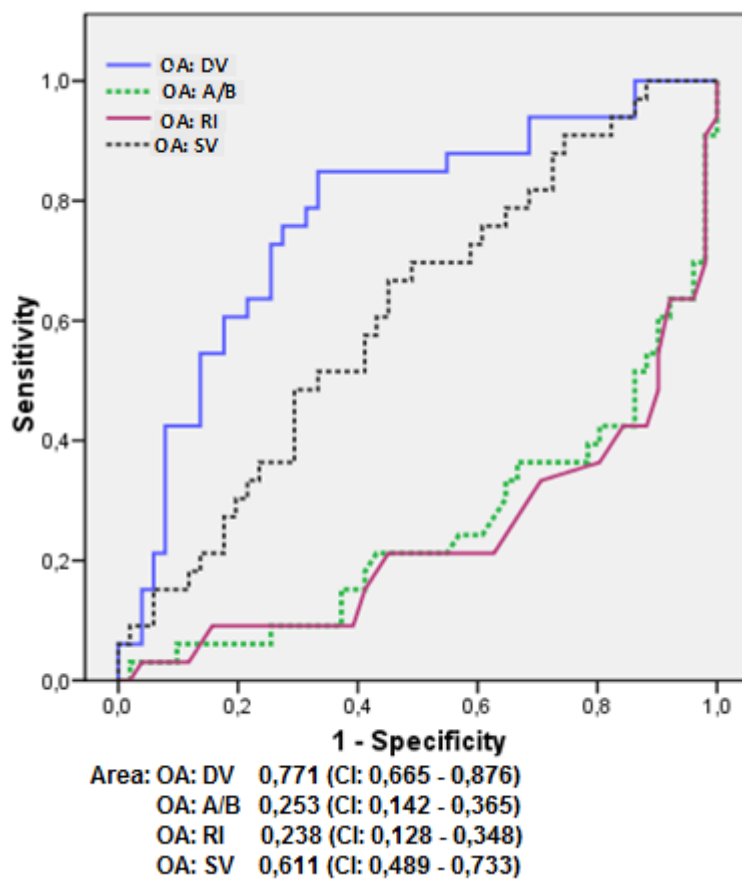
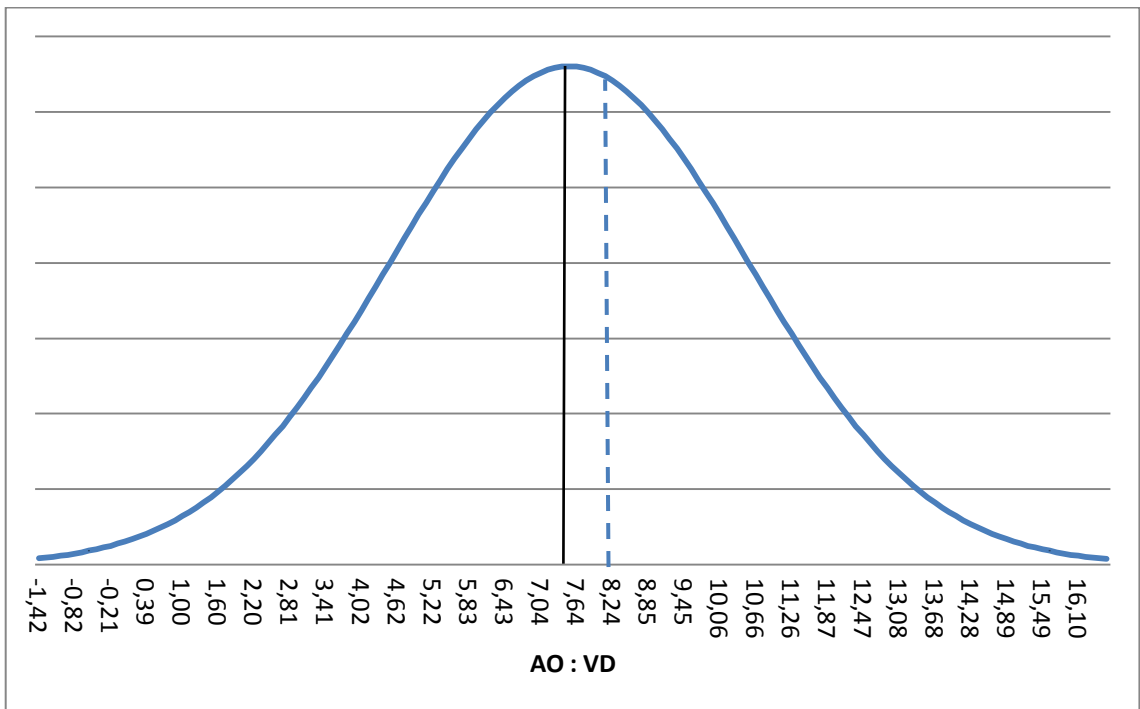


Figure 2



—	average
- - -	Cut - off

Figure 3

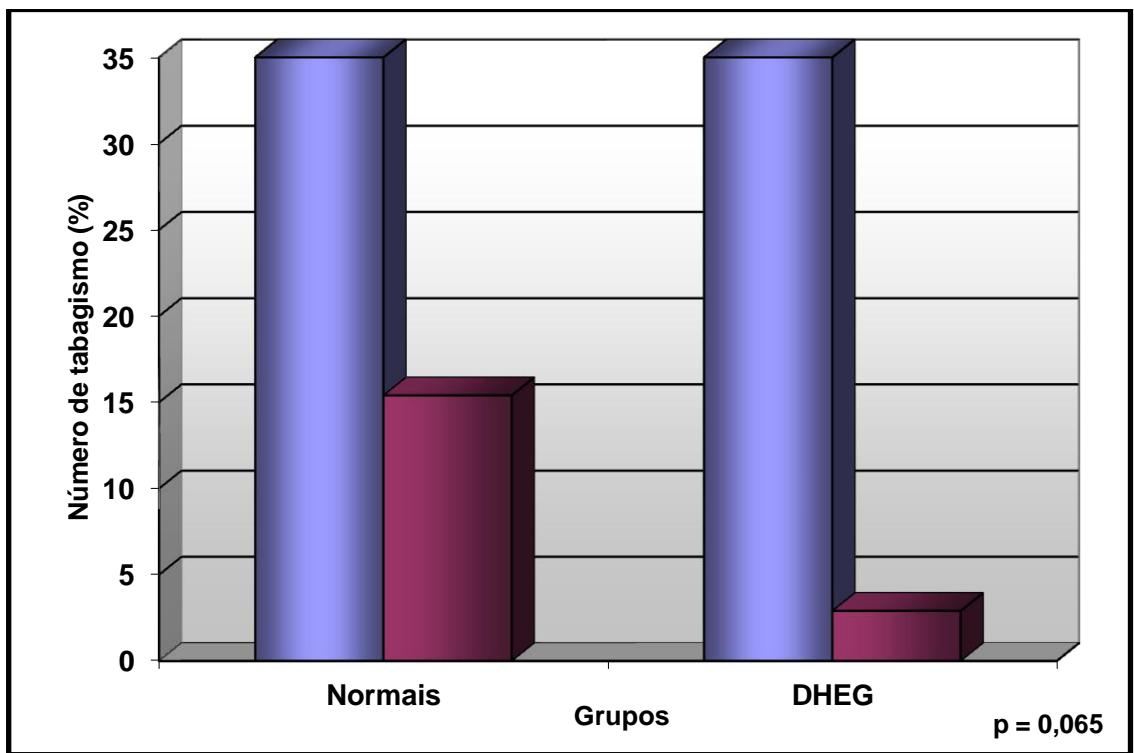


Figure 4

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Doppler é uma propedêutica importante da circulação do binômio materno-fetal, onde o modelo obstrutivo observado é bem estabelecido nas condições fetais, o qual também se reporta para o lado materno. Na condição do comprometimento materno, verifica-se que a resposta é similar ao já padronizado entendimento fetal. Assim sendo, a permanecer a injúria materna a sua circulação promove uma redistribuição dos fluxos no sentido de proteção dos órgãos nobres, promovendo aí o fenômeno da centralização materna em sua completa plenitude.

5 REFERÊNCIAS

ALVES, J. A.; PRACIANO, P.; OLIVEIRA, J.; BEZERRA, S. et al. Maternal ophthalmic artery Doppler: novel parameter to predict early-onset preeclampsia in the first trimester of pregnancy. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 38, n. 1, p. 56-167, 2011.

AMARAL, W. N.; CHA, S. C. Tratado de Ultrassonografia I p. 149, 2008.

AYAZ, T.; AKANSEL, G.; HAYIRLIOGLU, A.; ARSLAN, A. et al. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. **Eur J Radiol**, v. 46, n. 3, p. 244-9, Jun 2003.

BARBOSA, A. S.; PEREIRA, A. K.; REIS, Z. S. N.; LAGE, E. M. et al. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. **Hypertension**, v. 55, n. 1, p. 189-193, 2010.

BELFORT, M. A.; SAADE, G. R.; GRUNEWALD, C.; DILDY, G. A. et al. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 180, n. 3 Pt 1, p. 601-7, Mar 1999.

BELFORT, M. A.; VARNER, M. W.; DIZON-TOWNSON, D. S.; GRUNEWALD, C. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 187, n. 3, p. 626-34, Sep 2002.

BRANDÃO, A. H.; BARBOSA, A. S.; LOPES, A. P. B. M.; LEITE, H. V. et al. Doppler da artéria oftálmica e função endotelial na pré-eclâmpsia. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 20-23, 2012.

BRANDÃO, A. H. F.; CABRAL, M. A.; CABRAL, A. C. V. O endotélio vascular e seu papel-chave na fisiopatologia da pré-eclâmpsia - Revisão. **Femina**, v. 39 n. 4, 2011.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna**. Brasília - DF: Editora MS, 2009. 11

CABRAL, A. C. V.; CABRAL, M. A.; BRANDÃO, A.; OSANAN, G. C. et al. Aspectos atuais da fisiopatologia da pré-eclâmpsia com repercussões na conduta. **Femina**, v. 37, n. 06, p. 306-308, 2009.

CALLEN, P. W. **Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia**. 4ª. Philadelphia, PA: 2002. 637

COSTA, A. G.; GADELHA, P. S. Hemodinâmica Fetal Avaliada pela Dopplervelocimetria na Segunda Metade da Gestação. **Femina**, v. 34 n. 05, 2006.

CUNNINGHAM, F. G.; TWICKLER, D. Cerebral edema complicating eclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 182, p. 94-100, 2000.

DINIZ, A. L.; MORON, A. F.; DOS SANTOS, M. C.; SASS, N. et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 100, n. 3, p. 216-20, Mar 2008.

DINIZ, A. L. D.; MORON, A. F.; SANTOS, M. C.; SASS, N. et al. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 4, p. 168-73, 2005.

DINIZ, A. L. D.; MORON, A. F.; SASS, N.; SANTOS, M. C. et al. Dopplervelocimetria da artéria oftálmica: método aplicável à rotina de acompanhamento das gestantes com pré-eclampsia. **Femina**, v. 36, p. 249-54, 2008.

EASTERLING, T. R.; BENEDETTI, T. J. Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. **Am J Obstet Gynecol**, v. 160, n. 6, p. 1447-53, Jun 1989.

FITZGERALD, D. E.; DRUMM, J. E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **British Medical Journal**, v. 2, p. 1450-1451, 1977.

FRANCISCO, R. P. V.; ZUGAIB, M. Análise crítica da dopplervelocimetria para avaliação da vitalidade fetal. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 4, p. 163-6, 2008.

HATA, T.; SENOH, D.; HATA, K.; KITAO, M. ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. **Lancet**, v. 340, n. 8812, p. 182-183, 1992.

_____. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. **Gynecol Obstet Invest**, v. 40, p. 32-35, 1995.

MACKENZIE, F.; DE VERMETTE, R.; NIMROD, C.; BOISVERT, D. et al. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. **J Ultrasound Med**, v. 14, n. 9, p. 643-7, Sep 1995.

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**, v. 21, n. 3, p. 309-13, Mar 2002.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, 2000.

OBER, R. R. Pregnancy-Induced Hypertension (Preeclampsia-Eclampsia). In: RYAN, J. S. (Ed.). **Retina**. 3th. Toronto: Mosby, 2001.

OHNO, Y.; KAWAI, M.; WAKAHARA, Y.; KITAGAWA, T. et al. Ophthalmic Artery Velocimetry in Normotensive and Preeclamptic Women With or Without Photophobia. **Obstetrics & gynecology**, v. 94, n. 3, p. 361-363, 1999.

PAPAGEORGHIOU, A. T.; YU, C. K.; NICOLAIDES, K. H. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 3, p. 383-96, Jun 2004.

RUDGE, M. V. C.; CALDERON, I. M. P.; PEREIRA, B.; REA, R. et al. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - Manual de Orientação Gestação de Alto Risco**. FEBRASGO: Casa Leitura Médica: 21-29 p. 2011.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 365, p. 785–99, 2005.

SIBAI, B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 102, n. 1, p. 181-92, Jul 2003.

SOUZA, A. S. R.; NETO, C. N.; COUTINHO, I. C.; DINIZ, C. P. et al. Pré-eclâmpsia. **Femina**, v. 34 n. 7, p. 499-507, 2006.

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; KUDO, T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet Gynecol**, v. 100, n. 5 Pt 1, p. 931-9, Nov 2002.

WHO. **World Health Organization. Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia**. WHO Handbook for guideline development. Geneva, Switzerland: WHO Press 2011.

6 ANEXOS

- 6.1 Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética
- 6.2 Anexo 2 – TCLE
- 6.3 Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos
- 6.4 Anexo – Carta de aceitação do artigo Centralização Cerebral Materna na Pré-eclâmpsia - Revisão Sistemática. Revista Fêmeina.

ANEXO 1

CA nº 19 / 09 – CEP/HMI

Goiânia, 10 de novembro de 2009.

CARTA DE APROVAÇÃO

Protocolo Nº 078/09

Título do Projeto: “**Curva de normalidade da da relação entre a artéria braquial e artéria oftálmica obtida através da dopplerfluxometria em grávidas de baixo risco**”.

Investigador(a) Responsável: Waldemar Nves do Amaral


Prezado(a) Senhor(a),

Informo que na reunião mensal do **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil – CEP/HMI**, ocorrida no dia 06 de novembro do corrente, foi analisado e deliberado sobre o conteúdo do Projeto de Pesquisa em epígrafe, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, obtendo a aprovação segundo aos princípios éticos vigentes.

Informo, ainda, que a presente aprovação tem validade pelo período de tempo definido no projeto e caso hajam alterações no cronograma, ainda que alheias a vontade do pesquisador, estas deverão ser informadas a esse Comitê para fins de análise e deliberação.

Por oportuno, permito-me lembrar-lhe da necessidade de V.Sa. ter que elaborar e encaminhar à esse Comitê relatórios semestrais relativos ao andamento, encerramento, conclusão e publicação da pesquisa.

Atenciosamente,


MARCO AURELIO ALBERNAZ
Coordenador do CEP-HMI



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

CERTIDÃO DE ATA

Certificamos para os devidos fins que, em reunião de Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, realizada 04 de novembro de 2009, foi aprovado o Projeto de Pesquisa: **“CURVA DE NORMALIDADE DA RELAÇÃO ENTRE A ARTÉRIA BRAQUIAL E ARTÉRIA OFTÁLMICA OBTIDA ATRAVÉS DA DOPPLERFLUXOMETRIA EM GRÁVIDAS DO PRÉ-NATAL DE BAIXO RISCO”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral.

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás aos 04 dia do mês de novembro de 2009.

Prof. Rui Gilberto Ferreira

Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia-FM-UFG

ANEXO 2

11.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: CENTRALIZAÇÃO CEREBRAL MATERNA
(Curva de Normalidade e Curva ROC)

ORIENTADOR: Professor Ph.D. Waldemar Naves do Amaral

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Glaucimeire Marquez Franco

PESQUISADOR PARTICIPANTE: Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos.

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, de uma pesquisa. Meu nome é Dra. Glaucimeire Marquez Franco. Eu sou a pesquisadora responsável: Médica da Secretaria de Estado da Saúde, Preceptora do R4 de Ultrassonografia em Ginecologia Obstetrícia do Hospital Materno Infantil e Professora no curso de medicina PUC GOIÁS. Esta pesquisa está sob a orientação do Professor Ph.D. Waldemar Naves do Amaral, que é professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, e especialista em ginecologia e obstetrícia. Após ler com atenção este documento e ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que tem duas vias. Uma delas é sua, e a outra é do pesquisador responsável.

Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil, nos telefones: (62) 3201 3346, ou (62) 3201 3314.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis: Ph.D. Waldemar Naves do Amaral, telefone (62) 9971 2943; Dra. Glaucimeire Marquez Franco, telefone (62) 9971 7278; ou Bruna Priscila Brito Ribeiro dos Santos, telefone (62) 9199 6798.

Essa pesquisa tem como objetivo verificar as alterações circulatórias em gestantes normais. A sua participação é voluntária e envolve a realização de um exame de dopplervelocimetria da artéria braquial direita e oftálmica direita, processo que tem a duração aproximada de 10 minutos. O exame da artéria oftálmica direita consiste em se colocar uma gota de gel

sobre a pálpebra do olho direito, para, em seguida, com o transdutor, fazer uma leve pressão, que não causa dor ou desconforto. O transdutor faz parte do aparelho de ultra-sonografia, que tem uma forma retangular e mede aproximadamente 5cm x 3cm. O exame da artéria braquial consiste em se colocar uma gota de gel no terço médio da face medial do braço direito, para, em seguida, com o transdutor, fazer uma leve pressão, que também não causa dor ou desconforto.

A qualquer momento, você poderá desistir de participar, e retirar o seu consentimento. A sua recusa não trará nenhum prejuízo, seja na sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição, seja na continuidade do projeto e do pré-natal. Deixamos claro que o seu nome e a sua identificação não serão divulgados.

Basicamente, não há riscos, prejuízos, desconforto, lesões ou mesmo despesas que possam ser acarretados pela pesquisa. Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação.

A sua participação é muito importante para essa pesquisa, e você terá como benefício ter colaborado com o aprimoramento dos conhecimentos da medicina.

11.2. CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu,

_____, RG/CPF _____, abaixo- assinado, concordo em participar, como sujeito voluntário, do estudo: “CENTRALIZAÇÃO CEREBRAL MATERNA (Curva de Normalidade e Curva ROC)”, sob a responsabilidade da Dra Glauceire Marquez Franco e do Ph. D. Waldemar Naves do Amaral. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora responsável sobre a pesquisa, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi- me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Local e data:

Nome e assinatura do sujeito ou responsável

Nome e assinatura do pesquisador responsável

ANEXO 3

Journal of Hypertension

Online Submission and Review System

Guidance for Authors on the Preparation and Submission of Manuscripts to Journal of Hypertension

These instructions comply with those formulated by the International Committee of Medical Journal Editors. For further details, authors should consult the following article: International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals". The complete document appears at www.icmje.org.

The Journal is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) which aims to define best practice in the ethics of scientific publishing. COPE has established a number of guidelines including a Code of Conduct that can be found at www.publicationethics.org.

Scope

The Journal of Hypertension publishes papers reporting original clinical and experimental research which are of a high standard and which contribute to the advancement of knowledge in the field of hypertension. The Journal publishes full papers and reviews or editorials (normally by invitation). Authors who submit papers to the Journal must document that all persons acknowledged have seen and approved the mention of their name in the paper.

Points to consider before submission Redundant or duplicate publication

Submissions are accepted on the understanding that they have not been published in their current form or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site), that they have not been accepted for publication elsewhere, and they are not under consideration by another publication.

Conflicts of interest

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:". For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html). The form is readily available on the manuscript submission

page www.editorialmanager.com/jh and can be completed and submitted electronically. Please note that authors may sign the copyright transfer agreement form electronically. For additional information about electronically signing this form, go to <http://links.lww.com/ZUAT/A106>.

Permissions to reproduce previously published material

Authors should include with their submission copies of written permission to reproduce material published elsewhere (such as illustrations) from the copyright holder. Authors are responsible for paying any fees to reproduce material.

Patient consent forms

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying details (written or photographic) should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity. Complete anonymity is difficult to achieve, and a consent form should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.

Ethics committee approval

All authors must sign a declaration that the research was conducted within the guidelines below and under the terms of all relevant local legislation. (Such a statement is included in the model submission letter on the journal's web site.) The Editors reserve the right to judge the appropriateness of the use and treatment of humans or animals in experiments for publication in the journal.

Human experiments: All work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Papers describing experimental work on human participants which carries a risk of harm must include (1) a statement that the experiments were conducted with the understanding and the consent of each participant, and (2) a statement that the responsible ethical committee has approved the experiments.

Animal experiments: In papers describing experiments on living animals, include (1) a full description of any anaesthetic and surgical procedure used, and (2) evidence that all possible steps were taken to avoid animals' suffering at each stage of the experiment.

Experiments on isolated tissues: Indicate precisely how you obtained the donor tissue.

Systematic Reviews and Meta-analysis

Authors should follow the PRISMA guidelines (www.prisma-statement.org) on reporting items for systematic reviews and meta-analyses. Such reviews often serve as a basis for many health policy decisions and direction for further research, and following these guidelines will assist in improving the quality of reports available.

Clinical Trials and Behavioural and Public Health Evaluations

Authors reporting results of randomised controlled trials should include with their submission a complete checklist from the CONSORT statement (www.consort-statement.org). For behavioural and public health evaluations involving non-randomised designs, authors should include with their submission a complete checklist from the TREND statement (www.cdc.gov/trendstatement/).

Registration of clinical trials: As a condition for publication of a clinical trial in the Journal, registration of the trial in a public registry is required. The editor does not advocate one particular registry but require that the registry utilised meet the criteria set out in the statement of policy of the ICMJE (www.icmje.org).

Authorship

All authors must sign the letter accompanying their submission to confirm that they have read and approved the paper, that they have met the criteria for authorship as established by the International Committee of Medical Journal Editors, that they believe that the paper represents honest work, and that they are able to verify the validity of the results reported. In addition to those from the ICMJE the International Society for Medical Publication Professionals, ISMPP (www.ismpp.org) have produced some useful guidelines on authorship of studies sponsored by companies: Good Publication Practice (GPP2) (<http://www.ismpp.org/pdf/GPP2.pdf>).

Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

Copyright assignment

Papers are accepted for publication on the understanding that exclusive copyright in the paper is assigned to the Publisher. Authors are asked to submit a signed copyright assignment form with their submission. They may use material from their paper in other works published by them after seeking formal permission.

Submissions

Authors are strongly encouraged to submit their manuscripts through the web-based tracking system at <http://www.editorialmanager.com/jh>. Signed author forms may be included in the submission as a 'supporting document' or mailed to the journal office. Authors should submit the text of the paper as a word-processed document, and not as a PDF. The site contains instructions and advice on how to use the system. Authors should NOT in addition then post a hard copy submission to the editorial office, unless you are supplying artwork, letters or files that cannot be submitted electronically, or have been instructed to do so by the editorial office. Include the following where appropriate: subject consent forms; transfer of copyright form; permission to reproduce previously published material; checklist. Editor address : Alberto Zanchetti, The Editor, Journal of Hypertension, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, University of Milan, Ospedale

Maggiore, Via F. Sforza 35, 20122, Milan; tel: 39 02 5518 4606, fax: 39 02 503 20480, email: j.hypertension@centroipertensione.191.it

Margins should be not less than 3 cm. Double spacing should be used throughout the manuscript, which should include the following sections, each starting on a separate page: title page, abstract and keywords, text, acknowledgements, references, individual tables and captions. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page, and the page number should be placed in the top right hand corner of each page. Abbreviations should be defined on their first appearance in the text; those not accepted by international bodies should be avoided.

Please note that as a new feature of the Journal of Hypertension, published articles will be followed by a short summary of strengths and weaknesses prepared by each of the reviewers.

Presentation of Papers

Title Page

The title page should carry the

- full title of the paper, consisting of no more than 20 words (only common abbreviations should be used if absolutely necessary); titles should be clear and brief, conveying the message of the paper
- a brief short title, which will be used as running head (consisting of not more than 40 characters, including spaces)
- all authors' names: the full first name, middle initial(s) and last (family name) name of each author should appear; if the work is to be attributed to a department or institution, its full name and location should be included. The last (family name) must appear in CAPITAL letters. Persons listed as authors should be those who substantially contributed to the study's conception, design, and performance
- the affiliations of all the authors; when authors are affiliated to more than one institution, their names should be connected using a,b,c, etc. These letters should follow the surname but precede the address; they should be used for all addresses
- information about previous presentations of the whole or part of the work presented in the article
- the sources of any support, for all authors, for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these
- Disclose funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).
- a statement on potential conflicts of interest: if authors have financial interests relevant to the research or constituting a conflict of interest, these must be stated. If not applicable, state NONE disclaimers, if any
- the name and address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript, and the name and address of the author to whom requests for reprints should be made. If reprints are not to be made available, a statement to this effect should be included. The peer-review process as well as publication will

be delayed if you do not provide up to date telephone and fax numbers, and E-mail address, if available

- word count: please list full word count (including references, but not tables and legends)
- number of tables
- number of figures
- number of supplementary digital content files

Authors are encouraged to submit colour and non-colour versions of illustrative figures, should the editor choose to publish gratis the colour version online only. Colour images should be prepared to the standards indicated in the section below on illustrations, and take into account that colour and non-colour versions need to be interpretable by the reader. Please ensure that the different versions of the illustrations are labeled for easy identification.

Authors are also encouraged to submit supplementary digital content that may include figures, tables, a PowerPoint slide deck, audio or videos. Material submitted should not duplicate what is in the paper but contain extra material that a reader would find useful to access, but not critical for interpretation of the study. Audio or video should be no longer than 5 minutes in length. Please consult the Supplementary Digital Content section below for further advice.

Abstracts

The second page should carry a structured abstract of no more than 250 words. The abstract should state the Objective(s) of the study or investigation, basic Methods (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main Results (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal Conclusions. It should emphasise new and important aspects of the study or observations.

Review articles and case reports should include an unstructured summary of no more than 150 words.

Condensed

A condensed abstract will be published in the 'forthcoming contents' section of the issue preceding the published article. This should be supplied with the submission, and should consist of no more than 100 words, this abstract should briefly summarise the main findings of your study.

Abstracts

Key Words

The abstract should be followed by a list of 3–10 keywords or short phrases which will assist the cross-indexing of the article and which may be published. When possible, the terms used should be from the Medical Subject Headings list of the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. **A short list of non-standard abbreviation definitions that may not be familiar to readers should be included in a separate mandatory document submitted with your paper.**

Text

Full papers of an experimental or observational nature may be divided into sections headed Introduction, Methods (including ethical and statistical information), Results and Discussion (including a conclusion), although reviews may require a different format.

Acknowledgements

Acknowledgements should be made only to those who have made a substantial contribution to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from people acknowledged by name in case readers infer their endorsement of data and conclusions.

References

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text. They should be assigned Arabic numerals, which should be given in brackets, e.g. [17]. References should include the names of all authors when seven or fewer; when eight or more, list only the first six names and add et al. References should also include full title and source information. Journal names should be abbreviated as MEDLINE (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html).

Articles *in* *journals*
Zhou M-S, Schulman IH, Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. J Hypertension 2010; 28:527–535

More *than* *seven* *authors:*
Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell’Oro R, et al. Heart rate as a marker of sympathetic activity. J Hypertens 1998; 16:1635–1639.

Supplements:

Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during sleep apnea. Sleep 1993; 16 (suppl 8):S15–S21.

Letter/Abstract:

Perk G, Bursztyn M. Changes in body position effect measurements during 24 hr ambulatory blood pressure monitoring [Letter]. J Hypertens 2001; 19:1513.

Hostetter TH, Kren S, Ibrahim HN. Mineralocorticoid receptor blockade in the remnant kidney model [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1999; 10:85A.

Books

Book:

Katz AM, Konstam MA. Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008

Chapter *in* *a* *book:*
Wakhloo AK. Carotid artery revascularization. In: Kandarpa K (editor). Peripheral Vascular Interventions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 137–153.

Personal communications and unpublished work should not feature in the reference list but should appear in parentheses in the text. Unpublished work accepted for publication but not yet released should be included in the reference list with the words ‘in press’ in

parentheses beside the name of the journal concerned. References must be verified by the author(s) against the original documents.

Tables

Each table should be typed on a separate page in double spacing. Tables should not be submitted as photographs. Each table should be assigned an Arabic numeral, e.g. (Table 3) and a brief title. Vertical rules should not be used. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean.

Be sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge the source fully.

Illustrations

References to figures and tables should be made in order of appearance in the text and should be in Arabic numerals in parentheses, e.g. (Fig. 2). Most file formats are accepted, but TIFF and EPS files, with fonts embedded, are preferred. If scanned, line art should be at a resolution of 800 dpi, and halftones and colour at 300 dpi. All colour values should be CMYK. If hard copies are submitted they should have a label pasted to the back bearing the figure number, the title of the paper, the author's name and a mark indicating the top of the figure. Illustrations should be presented to a width of 82 mm or, when the illustration demands it, to a width of 166 mm. Photomicrographs must have internal scale markers. If photographs of people are used, their identities must be obscured or the picture must be accompanied by written consent to use the photograph. If a figure has been published before, the original source must be acknowledged and written permission from the copyright holder for both print and electronic formats should be submitted with the material. Permission is required regardless of authorship or publisher, except for documents in the public domain. Figures may be reduced, cropped or deleted at the discretion of the editor. Colour illustrations for reproduction in print are acceptable but authors will be expected to cover the extra reproduction costs (for current charges, contact the publisher).

Legends for illustrations

Captions should be typed in double spacing, beginning on a separate page. Each one should have an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers. Internal scales should be explained and staining methods for photomicrographs should be identified.

Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content (SDC): Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1. wmv

SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Units of measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (metre, kilogram, or litre) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimetres of mercury.

All haematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication.

Offprints

Offprints may be purchased using the appropriate form that will be made available with proofs. Orders should be sent when the proofs are returned; orders received after this time cannot be fulfilled.

AOS AUTORES

Informações gerais

Femina é uma publicação mensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) que tem como principal objetivo divulgar artigos de revisão sistemática, além de artigos relacionados a tópicos específicos de Ginecologia ou Obstetrícia.

Os autores podem colaborar com a Femina com os seguintes tipos de manuscritos:

- Cartas ao Editor, que devem ser sucintas e apresentar um ponto de vista a respeito de artigo publicado na revista – não se deve ter como propósito primeiro polemizar com o colega;
- Artigos de Revisões Sistemáticas ou Meta-análise; sugere-se a leitura dos editoriais das edições de maio, junho e agosto de 2008 da Femina;
- Recomendações das Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas, para divulgação de normas e condutas aprovadas pelas Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO.

Submissão do manuscrito

A submissão dos artigos ocorre pelo sistema cego (sem identificação de autores e instituições). O manuscrito é, então, analisado por conselheiros da revista, que geram pareceres, os quais são examinados, também de maneira cega, pelo editor científico e pelos editores associados, que decidem sobre a conveniência da publicação. O Corpo Editorial seleciona, a cada edição, os artigos que serão publicados imediatamente.

O recebimento do artigo pela editoria da revista Femina não assegura sua publicação; os autores são devidamente comunicados acerca dos pareceres.

Preparação do original

O número máximo de autores para cada manuscrito é 7 e o número máximo de referências é 25 – exceto para artigos de revisão, que podem contar com até 50 referências.

O tamanho dos artigos deverá respeitar os limites da seção a que se destina:

- Artigo de Revisão Sistemática ou Meta-análise: 10 a 20 páginas – por volta de 10.000 a 35.000 caracteres;
- Cartas ao Editor: até 2 páginas – até 3.500 caracteres;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas: número de páginas/caracteres a critério da diretoria da FEBRASGO;
- Resumo dos dois melhores trabalhos apresentados em congressos ou encontros anuais regionais de cada federada: as normas para composição do texto são enviadas para os presidentes das federadas.

O original deve ser digitado em papel A4 e com espaçamento de 2 cm entre linhas (inclusive nas tabelas) e margens de 3 cm. O processador de texto aceito é o Word for Windows, de qualquer versão. As afirmações feitas nos artigos são de responsabilidade integral dos autores. Pede-se atenção à correção do português e do inglês.

Caixas-altas (letras maiúsculas) e sublinhados devem ser evitados; se julgar conveniente, expressá-los em itálico. O itálico deve ser reservado também para termos estrangeiros.

Não usar pontos em sigla (INSS e não I.N.S.S.). Evitar siglas ou abreviaturas que não sejam oficiais ou clássicas e sempre explicá-las ao serem usadas pela vez primeira.

Para a apresentação do manuscrito, pede-se que:

- notas de rodapé não sejam utilizadas;

- na página de rosto, seja inserido um título em português e sua versão em inglês;
- ainda na página de rosto, constem nome completo e titulação do(s) autor(es), nome da instituição onde os autores atuam, endereço completo, telefone, fax e e-mail do autor correspondente – com exceção dos Artigos de Revisão que dispensam este item;
- na segunda página, seja apresentado o resumo do trabalho, com o mínimo de 100 e máximo de 200 palavras. O texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes. O resumo deve ainda apresentar de três a cinco palavras-chave selecionadas entre os termos que constam no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), disponíveis no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>. Para as seções Carta ao Editor e Normas das Comissões Especializadas, não é necessário resumo e palavras-chave.
- na página seguinte, apresentar o *Abstract*, uma versão fiel do Resumo, e as *key words*, correspondentes aos termos em português encontrados no DeCS;
- na quarta página e subsequentes, deve ter início o corpo do trabalho.

Em geral, trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise devem dispor de:

- introdução, que deve ser breve e comunicar a relevância do tema. Deve conter ainda o objetivo do trabalho;
- metodologia, item que deve mencionar as palavras-chave empregadas nos sites de busca; o período em que a busca foi realizada; os sites de busca utilizados; o número de trabalhos encontrados; os critérios de seleção para inclusão/exclusão dos trabalhos encontrados;
- discussão ou comentário, que se destine a uma análise crítica dos trabalhos selecionados. Mencionar no texto o grau de evidência científica (A, B, C e D), seguida da referência. Por exemplo: "Evidências atuais demonstram que a prescrição profilática de progesterona é uma importante estratégia na prevenção do nascimento prematuro em grupos específicos de gestantes¹⁻⁴ (A). No entanto, alguns estudos não apresentaram resultados satisfatórios^{5,6} (A).";
- conclusão ou recomendações finais, para trazer ao leitor a resposta ao objetivo do trabalho.

Resalta-se a necessidade do uso da medicina baseada em evidência para categorização dos trabalhos citados na revisão, utilizando-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB, <http://www.amb.org.br>):

Grau de recomendação e força de evidência

A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados)

B. Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)

C. Relatos ou séries de casos (estudos não-controlados)

D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

Citações e referências

As citações e as referências deverão ser apresentadas de acordo com os requisitos do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* –

consultar links: <http://www.icmje.org>; http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html e <http://www.bu.ufsc.br/bsscsm/vancouver.html> (em português).

São aceitas até 25 referências – exceto para artigos de revisão, que podem apresentar até 50 referências, com ênfase para as mais recentes ou de maior relevância. Em trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise, é indispensável, nas referências, a menção do seu nível de evidência científica. A Editoria Científica se reserva o direito, em casos especiais e selecionados, de permitir a inserção de mais de 25 referências.

Como o tema é de revisão sistemática ou meta-análise, não se justifica – e não é aceita – a inexistência de referências recentes – publicada nos três últimos anos.

Exemplos de referências

Artigos de revistas

- Até seis autores:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.
Mais de 6 autores:
- Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Livros

FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. New York: Harper and Row; 1976.
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulos de livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos em eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigos de revistas na Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet].* 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografias na Internet

Foley KM, Gelband H, editors [Internet]. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul. 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/Website

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul. 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>.
American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug. 23; cited 2002 Aug. 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Elementos não-textuais

Gráficos, gravuras, fotografias, esquemas, desenhos, tabelas, quadros, fórmulas etc. constituem os elementos não-textuais. Eles servem à elucidação, explicação e simplificação do entendimento do texto, devendo ser autoexplicativos.

Os elementos devem ser mencionados no texto como Figura, Tabela, Gráfico ou Quadro, e numerados sequencialmente com algarismos arábicos, devendo possuir, além de identificação e número, título e fonte no rodapé. As tabelas deverão ser elaboradas em conformidade com a Norma de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 1993. Desenhos, gráficos, figuras ou outras ilustrações não-originais já publicados por outros autores devem ser submetidos à autorização para publicação na Femina.

Envio do original

Os manuscritos devem ser enviados exclusivamente por meio eletrônico, para o e-mail femina.febrasgo@gmail.com ou pelo endereço <http://www.febrasgo.org.br>, juntamente de carta de submissão (escaneada) assinada por todos os autores e com a declaração de que:

1. o manuscrito não foi submetido e/ou publicado por outra revista anteriormente;
2. a versão final foi lida e aprovada por todos os autores;
3. os direitos autorais serão repassado à FEBRASGO caso o artigo seja publicado.

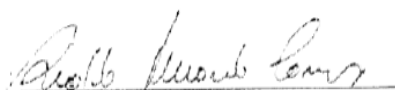
O cadastro (login e senha) no endereço <http://www.febrasgo.org.br> permite o acompanhamento de todo o processo de avaliação e publicação do artigo.

ANEXO 4

Declaração

Declaro para os devidos fins, que o artigo intitulado “Centralização Cerebral Materna na Pré-Eclâmpsia – Revisão Sistemática” dos autores, Glauceire Marquez Franco, Cynthia Roberta Torres Barros, Larissa Rocha Reis, Majda Mahmud Ahmod Roteli, Marianne de Oliveira Falco, Carolina Rodrigues de Mendonça e Waldemar Naves do Amaral; foi aprovado para publicação em uma das edições do primeiro trimestre de 2012 da revista Femina.

Cordialmente,



Prof. Aroldo Fernando Camargos

Editor Científico

Revista Femina