

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**“Rastreamento da insuficiência placentária através do
Doppler das artérias uterinas por via transvaginal
entre 22 e 24 semanas de gestação”**

Aluno: Ricardo dos Santos Palma Dias

Orientador: Prof. José Antônio Magalhães

Tese de Doutorado

2005

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor José Antônio Magalhães a disposição em orientar este trabalho e as oportunidades propiciadas ao meu crescimento científico e profissional ao longo dos últimos anos.

Agradeço ao Professor Kypros Nicolaides e a Fetal Medicine Foundation pelo suporte e pela oportunidade de trabalhar em conjunto com profissionais e instituições tão renomados.

Agradeço à Professora Sandra Fuchs, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pelos conhecimentos transmitidos, pelo exemplo de dedicação à pós-graduação e pelo estímulo e atenção a mim dispensados durante a realização do doutorado.

Agradeço à minha esposa Giovana pelo amor e companheirismo, indispensáveis para o sucesso em lutas como esta que se aproxima do fim.

Agradeço aos colegas Elisa Brietzke, Alessandra Fritsch, Denise Schlatter, Caroline Maurmann e Nina Stein e aos professores Sérgio Martins-Costa e José Geraldo Lopes Ramos pela colaboração indispensável à execução deste projeto.

Agradeço de forma muito especial à Dra. Maria Mercedes Cardoso da Fonseca. Obrigado pela ajuda, experiência e modelo de conduta médica. Sem esta participação este estudo não teria sido possível.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus filhos gêmeos Eduardo e Guilherme, que junto com ela se fizeram, no desejo de que também encontrem satisfação na educação e no saber científico.

*“I like the dreams of the future better
than the history of the past.”*

Thomas Jefferson

ÍNDICE

1. Lista de abreviaturas utilizadas no texto	6
2. Lista de tabelas	7
3. Lista de figuras	8
4. Introdução e Revisão da Literatura	9
4.1 Impacto da insuficiência placentária	10
4.1.1 Distúrbios hipertensivos: pré-eclâmpsia	
4.1.2 Restrição do crescimento fetal	
4.2 Fisiopatologia da placentação inadequada	18
4.2.1 Base fisiológica da placentação humana	
4.2.2 Morfologia do leito placentário na pré-eclâmpsia	
4.2.3 Morfologia do leito placentário na restrição do crescimento fetal	
4.3 O Doppler no estudo da circulação útero-placentária	25
4.3.1 Estudos iniciais	
4.3.2 Estudos em populações selecionadas	
4.3.3 Estudos em populações não selecionadas	
4.3.3.1 Rastreamento em um estágio	
4.3.3.2 Rastreamento em dois estágios	
4.3.4 Ensaios clínicos randomizados	

4.4 Abordagens preventivas em pacientes com Doppler alterado	42
4.4.1 Estudos sobre o uso da aspirina	
4.4.2 Outros estudos	
4.5 Referências bibliográficas da revisão da literatura	49
5. Objetivos	59
6. Artigo original 1 em inglês	60
7. Artigo original 1 em português	83
8. Artigo original 2 em inglês	107
9. Artigo original 2 em português	130
10. Lista de anexos do projeto	152

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS NO TEXTO

- **A/B**: relação sístole / diástole
- **CTB**: citotrofoblasto
- **CW Doppler**: *continuous wave* Doppler – Doppler de onda contínua
- **IP**: índice de pulsatilidade
- **IR**: índice de resistência
- **PE**: pré-eclâmpsia
- **PW Doppler**: *pulsed wave* Doppler – Doppler de onda pulsada ou espectral
- **RCF**: restrição do crescimento fetal
- **S/D**: relação sístole / diástole

LISTA DE TABELAS

• Revisão Bibliográfica

Tabela 1: Complicações maternas e fetais da pré-eclâmpsia.....	pág. 13
Tabela 2: Rastreamento com Doppler em gestações de alto risco.....	pág. 32
Tabela 3: Rastreamento com Doppler em populações não selecionadas.....	pág. 33
Tabela 4: Resultados dos estudos de rastreamento para PE.....	pág.34
Tabela 5: Resultados dos estudos de rastreamento para RCF.....	pág. 35
Tabela 6: Resultados do estudo de Bower e colaboradores.....	pág. 40
Tabela 7: Estudos randomizados com aspirina x Doppler alterado	pág. 43

• Artigo 1 (Inglês / Português)

Tabela 1: Estudos prévios sobre Doppler das artérias uterinas.....	pág. 74 e 98
Tabela 2: Características demográficas e da história obstétrica.....	pág. 75 e 99
Tabela 3: Características do teste IP > 1,55.....	pág. 76 e 100
Tabela 4: Características do teste IP > 1,55 com nascimento pré-termo.....	pág. 77 e 101
Tabela 5: Relação das características demográficas e da história obstétrica com o rastreamento e com os desfechos.....	pág. 78 e 102

Artigo 2 (Inglês / Português)

Tabela 1: Características das gestantes randomizadas.....	pág. 124 e 147
Tabela 2: Desfechos de acordo com a randomização aspirina/placebo.....	pág. 125 e 148
Tabela 3: Detalhes clínicos das mortes perinatais.....	pág. 126 e 149
Tabela 4: Meta-análise de estudos com aspirina x Doppler alterado.....	pág. 127 e 150

LISTA DE FIGURAS

• Revisão Bibliográfica

- Figura 1: Microscopia óptica do leito placentário (400 x).....pág. 20
- Figura 2: Diagrama da morfologia placentária.....pág. 23
- Figura 3: Artéria uterina visualizada com o uso do Doppler colorido por via
transvaginal próximo ao nível do orifício cervical interno.....pág. 28
- Figura 4: A – formato de onda normal da artéria uterina
B – formato de onda característica de impedância elevada.....pág. 29

• Artigo 1 (Inglês / Português)

- Figura 1: Distribuição das frequências do índice de pulsatilidade (IP).....pág. 79 e 103
- Figura 2: Curva ROC: IP x pré-eclâmpsia.....pág. 80 e 104
- Figura 3: Curva ROC: IP x restrição de crescimento fetal.....pág. 81 e 105
- Figura 4: Curva ROC: IP x insuficiência placentária.....pág. 82 e 106

Artigo 2 (Inglês / Português)

- Figura 1: Delineamento do estudo.....pág. 128 e 151
- Figura 2: Incidência cumulativa de PE (curva de Kaplan-Meier).....pág. 129 e 152

4. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A alteração do processo normal de invasão trofoblástica nas artérias espiraladas está associada com risco subsequente de desenvolver pré-eclâmpsia (PE) ou restrição do crescimento fetal (RCF), complicações obstétricas relacionadas com desfechos perinatais desfavoráveis para a mãe e para o concepto. Vários estudos avaliaram a impedância ao fluxo nas artérias uterinas utilizando o Doppler como forma de rastrear as gestações sob maior risco de desenvolver essas complicações da placentação inadequada. Outros estudos utilizaram o Doppler como abordagem para selecionar pacientes nas quais testar estratégias preventivas para as complicações da insuficiência placentária.

O presente trabalho apresenta uma revisão da literatura pertinente aos conceitos sumarizados no parágrafo acima e posteriormente, sob a forma de dois artigos científicos, contribui para o acúmulo de evidências nesta área do conhecimento.

O primeiro artigo, ainda não publicado, é um de estudo de natureza observacional relativo ao rastreamento das complicações da insuficiência placentária pelo Doppler.

O segundo artigo, elaborado em conjunto com instituições internacionais de forma multicêntrica, encontra-se já publicado em revista de circulação internacional (*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; 22 (3): 233-9) e trata de estudo com intervenção (ensaio clínico randomizado contra placebo) em pacientes identificadas como de risco aumentado para insuficiência placentária através do Doppler alterado.

Ambos os estudos foram desenvolvidos no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de forma seqüencial, entre os anos 2000 e 2003.

4.1 Impacto da insuficiência placentária

A redução dos substratos que passam da mãe para o feto através da placenta é uma das bases fisiopatológicas da insuficiência placentária. O fluxo sangüíneo direcionado para o útero aumenta significativamente durante a gestação normal, passando de 50 ml por minuto no início da gestação para 500 ml por minuto no final da gestação ¹. Esta modificação no padrão de fluxo é mediada pela invasão do leito placentário por células trofoblásticas.

O fluxo sangüíneo útero-placentário reduzido é a causa mais freqüente de insuficiência placentária, sendo uma manifestação tardia da invasão placentária anômala. Se a invasão trofoblástica é ausente ou inadequada, não ocorre a queda da resistência vascular no território uterino e este impedimento às trocas materno-fetais fisiológicas causa hipertensão e restrição do crescimento fetal ².

4.1.1 Distúrbios hipertensivos: pré-eclâmpsia

Os distúrbios hipertensivos são as complicações clínicas mais freqüentes na gestação, acometendo entre 7 e 10% das gestantes e respondendo por porção significativa da morbidade e mortalidade perinatal ^{3,4}. Aparecem ao lado da infecção

puerperal e das síndromes hemorrágicas como uma das três principais complicações do ciclo gravídico-puerperal que levam à morte materna ⁵.

Três fatos justificam o grande interesse no estudo das doenças hipertensivas na gestação: sua elevada incidência, a morbidade e mortalidade perinatal que acarretam e a possível prevenção de suas complicações através de uma assistência pré-natal adequada, que permita sua identificação precoce.

No Brasil, e no Rio Grande do Sul em particular, a síndrome hipertensiva da gestação está entre as causas mais frequentes de óbito materno. No ano 2000 as mortes devidas às síndromes hipertensivas apareceram em 22,4% das declarações de óbito materno no Brasil ⁶. Além disso, associa-se a outra patologia perinatal relevante, a prematuridade, uma vez que porção significativa dos nascimentos pré-termo tem como causa associada a hipertensão na gestação ⁷.

Múltiplas classificações já foram propostas para a sistematização dos distúrbios hipertensivos na gestação. A classificação proposta pelo Grupo de Trabalho em Hipertensão na Gestação do Programa Nacional de Educação em Hipertensão Arterial dos Estados Unidos no ano 2000 tem sido a mais frequentemente utilizada nos últimos anos ⁸. De acordo com essa classificação a hipertensão na gestação é dividida em pré-eclâmpsia (PE), hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional. Hipertensão na gestação é definida como pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg em paciente com mais de 20 semanas de gestação previamente normotensa.

A presença de hipertensão na gestação como definido acima, acompanhada de proteinúria significativa, corresponde ao diagnóstico de pré-eclâmpsia, patologia temida devido ao potencial de evoluir para complicações graves (ver tabela 1). Proteinúria significativa é definida como a excreção de 300 mg de proteína ou mais em urina de 24 horas ou relação proteína / creatinina em amostra urinária igual ou superior a 0,5 ou mesmo a presença de duas cruzes de proteína em amostra urinária avaliada com o uso de fita reagente se não houver disponibilidade de coleta de urina por 24 horas ⁹.

A pré-eclâmpsia é uma patologia peculiar às gestações humanas com incidência variando entre menos de 2% e 10%, dependendo da população avaliada e dos critérios diagnósticos utilizados. É principalmente uma doença de primigestas jovens, variando sua incidência em nulíparas nos Estados Unidos de 6 a 7% ⁵.

Além da diferença na incidência relacionada às diferentes regiões geográficas e às diferenças raciais, vários fatores de risco foram identificados como predisponentes ao desenvolvimento da PE em diferentes estudos: nuliparidade, gestações múltiplas, história familiar de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, hipertensão ou doença renal prévia, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia prévias, diabetes, obesidade, mudança de parceiro, hidropsia fetal e gestações molares. Por outro lado, a incidência da PE está reduzida em mulheres que fumam durante a gestação e naquelas com abortos espontâneos prévios ¹⁰.

Tabela 1 – Complicações maternas e fetais da pré-eclâmpsia e suas frequências estimadas*.

Complicações maternas	Frequência
• Descolamento prematuro da placenta	1 - 4%
• Coagulopatia disseminada / Síndrome HELLP	10 – 20%
• Edema pulmonar / aspiração	2 – 5%
• Insuficiência renal aguda	1 – 5%
• Eclâmpsia	< 1%
• Insuficiência ou hemorragia hepática	< 1%
• Acidente vascular encefálico	rara
• Morte	rara
• Morbidade cardiovascular de longo prazo	?

Complicações fetais / neonatais	Frequência
• Nascimento pré-termo	15 – 67%
• Restrição do crescimento fetal	10 – 25%
• Hipóxia / dano neurológico	< 1%
• Morte perinatal	1 – 2%
• Morbidade cardiovascular de longo prazo associada com o baixo peso ao nascer (origem fetal das doenças dos adultos)	?

* Adaptado da referência 5

A etiologia da pré-eclâmpsia permanece desconhecida, mas a fisiopatologia da doença materna e os mecanismos de acometimento fetal são cada vez melhor compreendidos. A doença materna tem como elemento chave a placentação

inadequada derivada de modulação imunológica deficiente com subsequente concentração reduzida de fatores de crescimento angiogênicos e aumento dos debris placentários na circulação materna, resultando em uma resposta inflamatória materna predominantemente hipertensiva, caracterizada por vasoespasmo, disfunção endotelial e do sistema de coagulação ⁵.

Na prática clínica a síndrome materna representa provavelmente mais de uma doença, com diferenças marcantes entre a PE que se apresenta próximo ao termo sem acometimento fetal evidente e a PE associada com crescimento fetal restrito e prematuridade. A patologia é heterogênea e certas características da sua patogênese podem ser diferentes em mulheres com fatores de risco diversos. Além disso, a fisiopatologia da pré-eclâmpsia estabelecida antes de 34 semanas de gestação parece diferir daquela que se desenvolve no termo, durante o trabalho de parto ou no puerpério ^{11,12}.

4.1.2 Restrição do crescimento fetal

Baixo peso ao nascer é um forte preditor de morbidade e mortalidade neonatal. Esta condição pode ser o resultado de nascimento pré-termo ou de restrição do crescimento fetal. Os fetos que tiveram o seu crescimento restrito intra-útero realmente exibem um aumento significativo nas taxas de morbidade e mortalidade ¹³. Heinonen e colaboradores, em estudo clássico ¹⁴, avaliaram a sobrevivência do período fetal ao final do primeiro ano de vida em fetos nascidos entre 26 e 32 semanas de gestação e concluíram que a presença de restrição do crescimento fetal (RCF) triplicou a incidência de mortalidade neonatal.

A restrição do crescimento fetal não é uma doença específica, mas a manifestação final de muitos distúrbios maternos e fetais. Em relação a recém-nascidos com peso normal, aqueles com RCF exibem uma maior frequência de índices de Apgar baixos, asfíxia perinatal, hipotermia, policitemia, hipocalcemia, hemorragia pulmonar e disfunção imune ¹⁵.

As taxas de crescimento intra-uterino são calculadas relacionando-se o peso ao nascer com a média esperada para a idade gestacional. O peso ao nascer é a medida mais acessível e confiável do recém-nascido, sendo portanto largamente empregado para essa classificação.

Tamanho fetal e crescimento fetal são freqüentemente confundidos na prática clínica. A restrição do crescimento fetal denota a presença de um processo patológico, enquanto a denominação “pequeno para a idade gestacional” (PIG) identifica recém-nascidos cujo peso ao nascer se encontra abaixo de um percentil arbitrário. O percentil 10 é mais comumente usado para esse fim, mas peso abaixo dos percentis 25, 15, 5 ou abaixo de 2 desvios-padrão da média já foram utilizados como ponto de corte no passado ¹⁶.

Utilizar o peso ao nascer como padrão-ouro para o diagnóstico de restrição do crescimento fetal apresenta algumas limitações. Primeiramente, o diagnóstico de restrição do crescimento fica baseado em uma observação única (peso ao nascer) em um ponto de chegada (idade gestacional ao nascer) de um processo dinâmico. A taxa de crescimento fetal, entretanto, não pode ser estimada antes do nascimento sem ao menos duas medidas separadas por um intervalo razoável. Além disso, nem todo o recém-nascido com peso ao nascer abaixo do percentil 10 é pequeno devido a um

processo patológico restritivo. O feto / recém-nascido constitucionalmente pequeno exibe taxa de crescimento apropriada e ausência de outras complicações. O contrário também pode ser um problema: um feto dismaturo, com pós-datismo, submetido a restrição de crescimento grave pode muitas vezes ainda exibir um peso ao nascer acima do percentil 10 para a idade gestacional. Por fim, a determinação precisa da idade gestacional é um problema recorrente dentro da avaliação e entendimento desta complicação perinatal.

Vários nomogramas do peso ao nascer em função da idade gestacional já foram descritos. As diferenças entre essas tabelas são devidas à região geográfica (diferenças na altitude são de importância primordial), grupo étnico, paridade e sexo do recém-nascido. Em populações da América do Norte, por exemplo, o peso médio ao nascer encontrado por Lubchenco e colaboradores¹⁷ em Denver (na altitude) foi 120 gramas menor do que o encontrado por Brenner e colaboradores¹⁸ na costa leste ao nível do mar. Os nomogramas tabulados após a disseminação do uso do ultra-som para determinação da idade gestacional e que excluíram de suas amostras os recém-nascidos com doenças constitucionais graves tem melhor desempenho na predição da RCF genuína. Em especial, apresentam pesos fetais médios maiores que as curvas baseadas na idade menstrual e, especialmente, continuam a demonstrar o crescimento fetal após 40-41 semanas de gestação, como seria o esperado^{19,20}.

A despeito de todas essas ressalvas e provavelmente devido à falta de um parâmetro mais dinâmico, a restrição do crescimento fetal é definida mais freqüentemente como peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. Por definição, a incidência dessa condição seria de 10%. Variações nessa incidência decorrem do uso de diferentes nomogramas em diferentes populações.

De maneira geral a RCF tem dois grandes grupos de fatores etiológicos, descritos primeiramente por Grunewald ²¹: extrínsecos e intrínsecos. Anormalidades intrínsecas fetais como doenças genéticas e congênitas resultam mais freqüentemente em RCF simétrico. Causas extrínsecas como doenças vasculares maternas ou insuficiência placentária resultam mais freqüentemente em RCF do tipo assimétrico.

O crescimento e a simetria fetais são afetados pela natureza e pela gravidade do processo restritivo subjacente, bem como pelo momento de seu estabelecimento e duração ¹⁵. Na RCF do tipo assimétrico, diagnosticada na maior parte das vezes a partir do início do terceiro trimestre da gestação, o ritmo de crescimento do tronco é menor do que nas demais partes do corpo. Isto ocorre por depleção do glicogênio hepático e por menor deposição de gordura no subcutâneo. Este padrão de crescimento anormal no terceiro trimestre é característico das doenças vasculares afetando a circulação útero-placentária, o que restringe o desenvolvimento fetal na fase de crescimento hipertrófico. Devido à perfusão cerebral preferencial e crescimento linear relativamente preservado, o feto ou o recém-nascido com o padrão de restrição de crescimento assimétrico é identificado por uma razão elevada entre a circunferência cefálica e a circunferência abdominal.

Entretanto, a etiologia da RCF é variada e pode haver superposição de características entre os diversos subtipos. Doenças genéticas fetais podem também determinar padrão de crescimento assimétrico. Por outro lado, doença vascular materna determinando insuficiência placentária de estabelecimento precoce pode determinar crescimento restrito de padrão simétrico. Basel e colaboradores ²² relataram estudo ultra-sonográfico longitudinal de biometria em fetos com taxas de crescimento reduzidas

e concluíram que o padrão de RCF é determinado em maior parte pelo momento do estabelecimento e pela duração do insulto do que por uma etiologia específica.

É evidente que o diagnóstico ou a suspeita diagnóstica de RCF podem ser feitos ainda durante a gestação, seja por medida da altura uterina anormal ao exame físico, ou por exame ultra-sonográfico da biometria fetal.

A medida da circunferência abdominal fetal é comumente usada como meio de identificar o feto com crescimento restrito. Esta medida reflete o tamanho do fígado, que se correlaciona com o estado de nutrição fetal, e a deposição de gordura subcutânea. Além disso, a circunferência abdominal fetal pode estar reduzida tanto na RCF simétrica quanto na assimétrica. Assim, não é surpreendente afirmar que a medida ultra-sonográfica da circunferência abdominal prediz com maior acurácia a RCF do que a medida do diâmetro biparietal ou a medida do comprimento do fêmur ²³.

4.2 Fisiopatologia da placentação inadequada

A pré-eclâmpsia, a restrição do crescimento fetal e casos de morte fetal intra-útero foram já relacionados a anormalidades da invasão do leito placentário pelo trofoblasto ²⁴.

4.2.1 Base fisiológica da placentação humana

O leito placentário, ou a área do útero materno subjacente à placenta, desempenha um papel central no suporte à função placentária. As artérias espiraladas do leito placentário são terminações das artérias radiais, que por sua vez são ramos do

sistema arqueado. As artérias espiraladas variam entre 100 e 150 no total e são vasos musculares com diâmetro variando entre 200 e 300 µm. É bem sabido que para o estabelecimento da placentação hemocorial humana e para garantir um aumento progressivo no aporte sanguíneo ao feto em crescimento as artérias espiraladas devem passar por transformações consideráveis. Essa modificação fisiológica é iniciada pela interação do citotrofoblasto (CTB) invasor com a parede da artéria espiralada ²⁵.

As células do citotrofoblasto extra-viloso dividem-se em duas populações: citotrofoblasto intersticial e citotrofoblasto endovascular. O CTB intersticial invade o estroma da decídua e atinge a superfície do miométrio na oitava semana de gestação. Subseqüentemente essas células invadem a profundidade do miométrio, especialmente no centro do leito placentário. As células de CTB agrupam-se então no entorno das artérias espiraladas; em biópsias do leito placentário, estes trofoblastos perivasculares são encontrados em aproximadamente 20% das artérias espiraladas miométriais com oito semanas e em 60% entre 16 e 18 semanas. Ao final de sua trilha de invasão as células do CTB fundem-se para formar células gigantes multinucleadas ^{26,27}.

O CTB endovascular invade o lúmen das artérias espiraladas e então migram na circulação de maneira retrógrada. Este processo provavelmente inicia precocemente, com 4 a 6 semanas de gestação, e atinge as artérias miométriais com 10 semanas. Estudos com biópsias do leito placentário encontraram CTB endovascular em menos de 5% das artérias espiraladas miométriais com 10 semanas e em 32% dos casos entre 16 e 18 semanas ²⁶.

Já foi sugerido que a invasão trofoblástica endovascular ocorra em duas ondas: a fase inicial decidual seria completada por volta de 10 semanas e a segunda fase,

miometrial, iniciaria 4 a 5 semanas depois ²⁷. A base morfológica exata na qual esta teoria está baseada não é clara. O significado fisiológico do processo em duas ondas é difícil de compreender e os mecanismos celulares e moleculares que controlariam um processo dessa natureza seriam extremamente complexos.

Utilizando uma série de 111 biópsias do leito placentário realizadas entre 7 e 20 semanas, Robson e colaboradores ²⁸ re-investigaram a teoria das duas ondas de invasão trofoblástica. Os investigadores encontraram um aumento progressivo na proporção de vasos miometriais contendo trofoblasto a partir de 10-12 semanas de gestação, associado a maior nível de desorganização da musculatura lisa vascular e de deposição de fibrinóide. Esses achados recentes sugerem que, ao invés de um processo em duas etapas, a migração endovascular do trofoblasto nas artérias do miométrio materno é um processo contínuo.

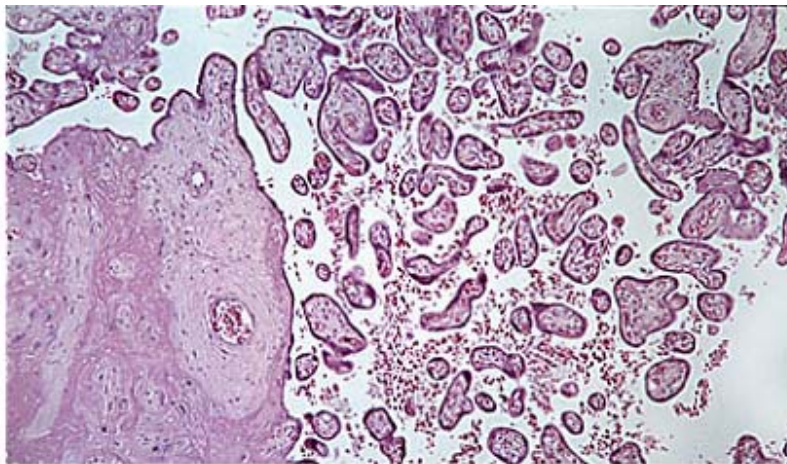


Figura 1: Microscopia óptica do leito placentário (400 x)

O mecanismo de invasão trofoblástica leva a transformação de artérias pequenas e musculares em vasos flácidos e distendidos. Por conta desse processo o trofoblasto passa a ficar embebido na parede dos vasos e os componentes elásticos e musculares são rompidos e substituídos por material fibrinóide amorfo. Comprometimento importante da camada média das artérias já é evidente em torno de 20% das artérias miometriais com 8 semanas de gestação e em torno de 60% entre 16 e 18 semanas ²⁶.

O processo de transformação vascular, chamado também de “modificações fisiológicas da gestação” envolve virtualmente todas as 100 a 150 artérias espiraladas do leito placentário. Fica claro ao estudo anátomo-patológico do leito placentário normal que as modificações fisiológicas tanto na porção decidual quanto na porção miometrial das artérias espiraladas são necessárias para o sucesso da gestação ²⁴.

4.2.2 Morfologia do leito placentário na pré-eclâmpsia

Brosens e colaboradores ²⁹ foram os primeiros a afirmar que as artérias miometriais das mulheres com pré-eclâmpsia não exibiam evidências das modificações fisiológicas da gestação. A invasão intramural do trofoblasto é deficiente e a camada muscular média persiste, algumas vezes com aspecto hiperplásico ³⁰. Essas alterações da fisiologia normal podem ocorrer associadas à presença de grandes células com depósitos de lipídios nas camadas íntima e média das artérias, em um processo chamado de transformação aterótica aguda.

A presença de modificação fisiológica completa é rara na PE, mas modificações parciais podem ser encontradas em 2 a 11% das artérias miometriais. Em estudos anátomo-patológicos a presença de invasão trofoblástica endovascular pode estar presente em até 18% dos vasos ³¹. É interessante notar que nos casos de PE em que há evidência de invasão trofoblástica endovascular o risco de restrição do crescimento fetal concomitante é reduzido.

Os vasos da decídua também apresentam alterações: menos da metade apresenta evidência de invasão trofoblástica e modificações fisiológicas da gestação. A transformação aterótica aguda também é muito comum na decídua. Meekins e colaboradores ³¹ relataram esse achado em 92% das artérias da decídua na pré-eclâmpsia. Os vasos não invadidos preservam sua camada média de músculo liso, mas, diferentemente do miométrio, a hiperplasia é muito rara.

Em suma, a principal alteração na pré-eclâmpsia está relacionada à invasão trofoblástica endovascular, permanecendo normal a via de invasão intersticial. O resultado final desta patologia vascular é uma redução dramática do fluxo sanguíneo para o espaço intervilo ³⁰.

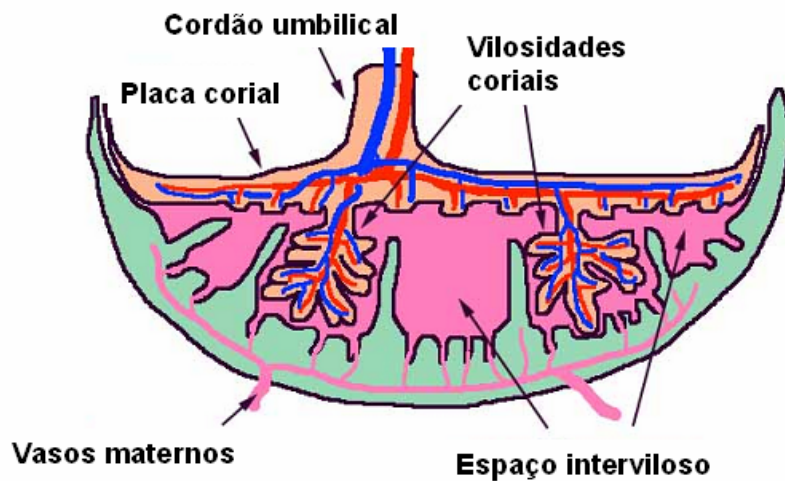


Figura 2: Diagrama da morfologia placentária

Quando há o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão crônica, as porções deciduais das artérias espiraladas exibem alterações similares às descritas acima. Menos informações estão disponíveis a respeito das alterações no leito placentário em gestantes com hipertensão gestacional sem proteinúria. Ainda que nesses casos algumas das artérias miometriais tenham evidências de invasão trofoblástica deficiente, a maior parte dos vasos exibe os achados normais das modificações fisiológicas da gestação ²⁴.

4.2.3 Morfologia do leito placentário na restrição do crescimento fetal

Em 1979 Lunell e colaboradores ³² demonstraram que o fluxo sanguíneo útero-placentário está reduzido na restrição do crescimento fetal. Desde esta época acumulam-se evidências de que esse fluxo reduzido é devido à placentação inadequada. Diversos estudos mostraram que existem alterações morfológicas nas artérias espiraladas em casos de RCF isolados ³³.

Um estudo detalhado de 24 casos de RCF relatou a ausência de modificações fisiológicas no miométrio em 66% dos vasos e alterações apenas parciais em 13% dos vasos ³⁴. Outros estudos relataram freqüências de ausência de modificações fisiológicas variando entre 45 e 100% dos vasos analisados ²⁴. A presença de trofoblasto intravascular no lúmen de vasos deciduais no terceiro trimestre da gestação é outra evidência da placentação inadequada nos casos de restrição de crescimento fetal ³⁴.

A ausência de modificações fisiológicas nas artérias espiraladas miometriais é muito mais comum em gestações com peso ao nascer abaixo do percentil 2,5 do que naqueles recém-nascidos com peso entre os percentis 2,5 e 10. Além disso, em torno de dois terços dos fetos com crescimento restrito definido pela medida da circunferência abdominal abaixo do percentil 5 exibem alterações no formato de onda do Doppler das artérias uterinas, que estão associadas a ausência das modificações fisiológicas nas artérias espiraladas. Estes fetos estão mais propensos a exibir ausência de fluxo diastólico nas artérias umbilicais (“diástole zero”), com conseqüente aumento da morbidade e mortalidade ³⁵. Estas evidências sugerem fortemente uma relação genuína entre placentação inadequada e a restrição patológica do crescimento fetal.

Resumindo, a invasão vascular trofoblástica deficiente parece estar envolvida na base patogênica da pré-eclâmpsia e da restrição do crescimento fetal. É provável que o mesmo processo seja responsável por alguns casos de morte fetal após 14 semanas de gestação.

4.3 O Doppler no estudo da circulação útero-placentária

As modificações fisiológicas causadas pela invasão trofoblástica nas artérias espiraladas maternas determinam a perda da capacidade de constrição desses vasos, que se tornam capazes de transportar grandes quantidades de sangue com baixa resistência em direção à placenta. Avaliando o fluxo sanguíneo das artérias espiraladas com o uso do Doppler colorido no segundo trimestre Matijevic e colaboradores determinaram que as modificações fisiológicas podem estar funcionalmente completas já com 17 semanas de gestação ³⁶.

Na presença das anormalidades histopatológicas descritas anteriormente o fluxo sanguíneo para a placenta está comprometido e a insuficiência placentária resultante tem um papel central no desenvolvimento da pré-eclâmpsia e, em menor grau, na restrição do crescimento fetal ³⁷. Os achados de ausência de adaptação fisiológica nas artérias espiraladas descritos nos estudos histopatológicos estão em concordância com a demonstração de fluxo sanguíneo reduzido evidenciado com uso do Doppler em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia ³⁸. Evidências anátomo-patológicas do comprometimento do fluxo sanguíneo placentário em gestações complicadas por restrição do crescimento fetal foram fornecidas por Ferrazzi e colaboradores ³⁹ que encontraram uma correlação positiva entre Doppler anormal nas artérias uterinas e a

presença de lesões hipóxico-isquêmicas em placentas de gestações acometidas por restrição do crescimento fetal.

O conceito de adaptação fisiológica ineficaz ou de placentação inadequada subentende a manutenção de resistência elevada na circulação útero-placentária por toda a gestação. Os estudos utilizando o Doppler para a detecção precoce da pré-eclâmpsia e da restrição do crescimento fetal são baseados nesta teoria.

O ultra-som Doppler fornece evidências indiretas das modificações no fluxo sanguíneo e conseqüentemente, seu uso tem sido investigado como um potencial teste de rastreamento para a pré-eclâmpsia e para suas complicações. A resistência ou impedância ao fluxo pode ser avaliada de maneira qualitativa, identificando-se a presença de incisura protodiastólica no formato de onda do vaso ou de maneira quantitativa, utilizando-se relações numéricas como os índices de resistência ou de pulsatilidade ^{40,41}.

Os índices utilizados para quantificar a impedância ao fluxo são derivados do formato de onda de velocidade do fluxo, obtido através do Doppler de onda pulsada (PW – *pulsed wave Doppler*), ou Doppler espectral. Todos os índices propostos envolvem algum tipo de relação entre a velocidade de fluxo na sístole e na diástole. Os mais comumente usados são o índice de pulsatilidade, o índice de resistência e a razão S/D ou A/B ⁴².

O índice de pulsatilidade (IP) é uma medida mais refinada da impedância do que o índice de resistência (IR), porque leva em consideração a velocidade do fluxo. Isso é especialmente importante nos casos de fluxo diastólico ausente, quando

matematicamente o IR resultará sempre em 1, sendo pouco descritivo. Ambos IP e IR têm cálculo ângulo-independente, o que facilita a avaliação em vasos tortuosos como a artéria uterina ⁴³.

A artéria uterina é ramo da artéria ilíaca interna. Ela cursa ao longo da parede lateral da pelve antes de cruzar a artéria ilíaca externa e atingir o útero na altura do colo uterino. Após emitir um ramo cervical, a artéria uterina ascende ao longo da parede lateral do corpo do útero antes de ocorrer a anastomose com o ramo falopiano da artéria ovariana. Enquanto passa ao longo do corpo do útero, emite por todo o miométrio as artérias arqueadas, que por sua vez emitem as artérias radiais que penetram no terço interno do miométrio, onde se tornam as artérias basais. As artérias espiraladas são a continuação das artérias basais e suprem o endométrio, com seu formato em espiral permitindo a retração durante o período menstrual.

Com o uso do ultra-som e do Doppler colorido é possível mapear o fluxo de diferentes segmentos da circulação útero-placentária. Utilizando uma sonda de ultra-som transvaginal e um equipamento com Doppler colorido e de onda pulsada é possível identificar com precisão a artéria uterina ao nível do orifício cervical interno e ali avaliar adequadamente a natureza do fluxo no vaso. Os formatos de onda obtidos com o Doppler não variam significativamente desde a chegada da artéria no nível do colo até o ponto em que atinge a parede muscular do útero. É importante que a medida seja feita nesse ponto, antes que a artéria uterina penetre no miométrio e se ramifique nas artérias arqueadas. Uma artéria arqueada pode exibir um padrão de resistência relativamente baixo mesmo quando a artéria uterina exibe alta resistência, com incisura persistente. É assim necessário certificar-se que a artéria uterina seja examinada no momento que atinge o útero, na altura do colo, se as características da circulação

uterina querem ser interpretadas de maneira global. Do mesmo modo, se o ponto de reparo situar-se muito baixo na cérvix, o ramo cervical da artéria uterina será examinado, podendo exibir resistência elevada mesmo quando o formato de onda do ramo principal da artéria uterina é normal ⁴³.



Figura 3: Artéria uterina visualizada com o uso do Doppler colorido por via transvaginal próximo ao nível do orifício cervical interno.

4.3.1 Estudos iniciais

Os estudos pioneiros a respeito da natureza da circulação útero-placentária envolviam o uso do Doppler de onda contínua (*CW – continuous wave Doppler*) ou pulsada às cegas, sem o advento do mapeamento a cores do fluxo vascular para identificação das artérias com precisão. Ao contrário dos formatos de onda das artérias umbilicais, bastante característicos, os formatos de onda das artérias uterinas não possuem sempre características que permitam sua diferenciação das artérias arqueadas, ilíacas ou cervicais.

Em mãos altamente treinadas o uso do Doppler de onda contínua produziu inicialmente resultados interessantes, mas, quando disseminado para uso geral, suas

deficiências e limitações ficaram claras ^{41, 44-46}. A introdução do Doppler colorido associado ao Doppler de onda pulsada permitiu que a avaliação das artérias uterinas passasse a ser um teste reproduzível e de realização relativamente fácil. Além disso, como o feto não é insonado quando as artérias uterinas são estudadas com essa tecnologia, o risco de dano à gestação é desprezível.

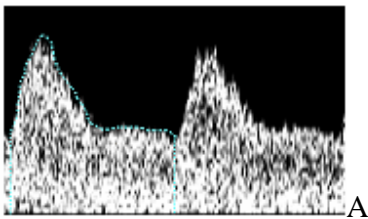
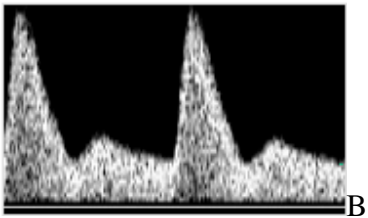


Figura 4: Formato de onda normal da artéria uterina (A) e formato de onda característica de impedância elevada (B), com presença de incisura protodiastólica.



Alguns dos estudos iniciais foram feitos utilizando as artérias arqueadas como ponto de reparo. Campbell e colaboradores ⁴¹ examinaram em 1986 as artérias arqueadas em 126 gestantes de alto risco entre 16 e 18 semanas. Subseqüentemente, 12% dos casos desenvolveram pré-eclâmpsia e 14% dos casos desenvolveram restrição do crescimento fetal. A sensibilidade de um índice de resistência (IR) elevado acima de 0,58 foi de 67% tanto para PE quanto para RCF, mas a especificidade foi de apenas 64%.

Hanretty e colaboradores ⁴⁴ examinaram as artérias arqueadas de 291 gestantes entre 26 e 30 semanas e não acharam diferença nos desfechos da gestação entre aquelas com Doppler normal ou alterado. Concluíram que após 26 semanas poderia já ser muito tarde na gestação para realizar o rastreamento da insuficiência placentária.

Bewley e colaboradores ⁴⁶ calcularam a média dos índices de resistência nas artérias arqueadas e uterinas entre 16 e 24 semanas em 925 gestantes. Demonstraram uma probabilidade 10 vezes maior de um evento adverso (definido como morte fetal intra-útero, descolamento prematuro da placenta, RCF ou PE) com um teste alterado. Entretanto a sensibilidade do teste para PE foi de apenas 24% e para RCF 19%, com uma especificidade de aproximadamente 95% para os dois desfechos.

4.3.2 Estudos em populações selecionadas

Arduini e colaboradores ⁴⁷ examinaram 60 mulheres com hipertensão essencial, doença renal ou gestação complicada por hipertensão induzida pela gestação. Foi medida a impedância ao fluxo nas artérias arqueadas com 18-20 semanas de gestação e definido como anormal um índice de resistência maior que 0,57. Relataram que este teste identificava 64% das gestantes que posteriormente desenvolveriam hipertensão induzida pela gestação. (Tabela 2).

Em um estudo similar, Jacobson e colaboradores ⁴⁸ examinaram 91 mulheres com hipertensão crônica, história de pré-eclâmpsia, perdas fetais anteriores e uma variedade de outras condições. Eles mediram a impedância ao fluxo nas artérias arqueadas com 24 semanas de gestação e definiram como anormal um índice de resistência maior que 0,57. Sinais de Doppler não puderam ser obtidos em 8% dos casos e estes foram

tratados como resultados anormais. A sensibilidade do teste para a detecção de hipertensão induzida pela gestação foi de 44% (Tabela 2). Este estudo também examinou a predição da RCF (peso ao nascer abaixo do percentil 10), que foi encontrado em 18% dos casos, com sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) de 71% e 33% respectivamente.

Zimmermann e colaboradores⁴⁹ examinaram 172 mulheres com alto risco para PE ou RCF. Mediram a impedância ao fluxo nas artérias uterinas entre 21-24 semanas de gestação e definiram como resultado anormal um índice de resistência acima de 0,68. A prevalência de PE ou RCF foi de 18% e a sensibilidade do teste foi de 56% (tabela 2).

Coleman e colaboradores⁵⁰ examinaram 114 pacientes de alto risco, medindo o índice de resistência nas artérias uterinas entre 22 e 24 semanas de gestação, definindo o ponto de corte em 0,58. A prevalência de PE foi de 27,5% e a de RCF foi de 26,7%. O VPP para o desenvolvimento de qualquer uma das complicações foi de 58%.

4.3.3 Estudos das artérias uterinas em populações não selecionadas

Diversos estudos observacionais em populações não selecionadas examinaram o valor do estudo Doppler na avaliação da circulação útero-placentária com vistas à predição de PE e / ou RCF. As principais características e os resultados destes estudos estão resumidos nas tabelas 3 a 5. Como anteriormente citado, os estudos iniciais foram limitados pela utilização do Doppler de onda contínua, que é um estudo realizado às cegas, na maior parte das vezes avaliando as artérias arqueadas.

Os estudos mais recentes utilizaram a ultra-sonografia com Doppler colorido para avaliar o fluxo na artéria uterina no ponto em que esta cruza o plano da artéria ilíaca externa, tornando o exame mais reproduzível. As diferenças nos resultados dos diferentes estudos podem ser consequência das diferentes técnicas de amostragem utilizadas ou da definição do que é um formato de onda anormal. Diferentes tipos de populações foram analisados (por exemplo, a prevalência de PE variou entre 2 e 24%), a idade gestacional na qual as mulheres foram examinadas variaram e diferentes critérios para a definição de PE ou de RCF foram utilizados. A maior parte dos estudos foi realizada como rastreamento em estágio único, enquanto em um menor número de estudos a avaliação ocorreu em duas etapas.

Tabela 2: Rastreamento da hipertensão induzida pela gestação em gestações de alto risco através da medida da impedância ao fluxo na circulação útero-placentária.

	Arduini 1987 ⁴⁷	Jacobson 1990 ⁴⁸	Zimmermann 1997 ⁴⁹	Coleman 2000 ⁵⁰
IG do Doppler	18-20 sem	24 sem	21-24 sem	22-24 sem
Vaso estudado	Artérias arqueadas	Artérias arqueadas	Artérias uterinas	Artérias uterinas
n de pacientes	60	91	172	114
Prevalência de PE	37%	29%	19%	28%
Sensibilidade	64%	44%	56%	91%
Especificidade	94%	73%	83%	42%
Valor preditivo positivo	70%	33%	43%	37%
Valor preditivo negativo	80%	81%	89%	95%

sem = semanas; IG: idade gestacional

Tabela 3: Características dos estudos de rastreamento através do estudo Doppler da circulação útero-placentária em populações não selecionadas.

Autor	n	Doppler	Vaso	Resultado anormal	IG
Rastreamento em um estágio					
Campbell 1986 ⁴¹	126	PW	Artérias arqueadas	IR >0.58	16-18 sem
Hanretty 1989 ⁴⁴	291	CW	Artérias arqueadas	IR >0.52	26-30 sem
Newnham 1990 ⁵¹	501	CW	Artérias uterinas	S/D > p95	18 sem
Bewley 1991 ⁴⁶	917	CW	Uterinas e arqueadas	IR médio > p 95	16-24 sem
Bower 1993 ⁵²	2058	CW	Artérias uterinas	IR > p 95 ou incisura	18-22 sem
Valensise 1993 ⁵³	272	Color + PW	Artérias uterinas	IR > 0.58	22 sem
North 1994 ⁵⁴	457	Color + PW	Artérias uterinas*	IR >0.57	19-24 sem
Chan 1995 ⁵⁵	334	CW	Artérias uterinas	IR >90 e incisuras bilaterais	20 sem
Irion 1996 ⁵⁶	1159	Color + PW	Artérias uterinas*	IR > 0.57	26 sem
Kurdi 1998 ⁵⁷	946	Color + PW	Artérias uterinas	IR > 0.55 e incisuras bilaterais	19-21 sem
Albaiges 2000 ⁵⁸	1757	Color + PW	Artérias uterinas	IP > 1.45 e incisuras bilaterais	23 sem
Papageorghiou 2001 ⁵⁹	8202	Color + PW	Artérias uterinas (TV)	IP > p 95 e incisuras bilaterais	23 sem
Phupong 2003 ⁶⁰	322	Color + PW	Artérias uterinas	Incisuras uni ou bilaterais	22-28 sem
Rastreamento em dois estágios					
Steel et al 1990 ⁴⁵	1014	CW	Artérias uterinas	IR >0.58	18 e 24 sem
Bower et al 1993 ⁶¹	2437	CW / Color + PW	Artérias uterinas	IR >95 ou incisuras	20 e 24 sem
Harrington 1996 ⁶²	1233	CW / Color + PW	Artérias uterinas	IR >95 ou incisuras	20 e 24 sem
Frusca et al 1997 ⁶³	419	CW / Color + PW	Artérias uterinas	IR >0.58	20 e 24 sem

* Artérias uterinas avaliadas em porção mais distal, próximo à placenta; TV: transvaginal

IG: idade gestacional; S/D: relação sístole / diástole IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; sem: semanas;

CW: Doppler de onda contínua sem visualização do vaso; PW: Doppler espectral sem mapeamento do vaso;

Color + PW: mapeamento a cores + Doppler espectral

Tabela 4: Resultados dos estudos de rastreamento utilizando Doppler da circulação útero-placentária, indicando dados de prevalência, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para pré-eclâmpsia.

Autor	Medida de desfecho	Prevalência %	Sensibilidade%	Especificidade %	VPP %	VPN %
Rastreamento em um estágio						
Campbell 1986 ⁴¹	PE (1)	11,9	67	64	20	93
Hanretty 1989 ⁴⁴	PE (2)	24,1	7	94	26	76
Bewley 1991 ⁴⁶	PE (3)	4,6	24	95	20	96
Bower 1993 ⁵²	PE (4)	2,5	75	86	12	99
Valensise 1993 ⁵³	PE (4)	3,3	89	93	31	99
North 1994 ⁵⁴	PE (4)	3,3	27	90	8	97
Chan 1995 ⁵⁵	PE (5)	6,9	22	97	36	94
Irion 1996 ⁵⁶	PE (4)	4,0	26	88	7	91
Kurdi 1998 ⁵⁷	PE (3)	2,2	62	89	11	99
Albaiges 2000 ⁵⁸	PE (4)	3,7	45	94	23	98
Papageorghiou 2001 ⁵⁹	PE (4)	1,4	41	95	2	98
Phupong 2003 ⁶⁰	PE (4)	5,9	37	83	12	96
Rastreamento em dois estágios						
Steel 1990 ⁴⁵	PE (4)	1,9	63	89	10	99
Bower 1993 ⁶¹	PE (4)	1,8	78	95	22	99
Harrington 1996 ⁶²	PE (5)	3,6	77	94	31	99
Frusca 1997 ⁶³	PE (4)	1,9	50	92	11	99

Definições de pré-eclâmpsia (PE) utilizadas pelos diferentes estudos:

- 1 Aumento da pressão sangüínea (sistólica >30 mmHg ou diastólica >15 mmHg) com proteinúria ou edema generalizado
- 2 PA \geq 140/90 mmHg, exigindo investigação ou tratamento.
- 3 PA \geq 140/90 mmHg e proteinúria (>150 mg / 24 h)
- 4 PA \geq 140/90 mmHg e proteinúria (>300 mg / 24 h)
- 5 PA \geq 140/90 mmHg e proteinúria (>300 mg / 24 h) ou hipertensão sem proteinúria < 37 semanas
- 6 Aumento de PA (sistólica >30 mmHg e diastólica >25 mmHg) com proteinúria (>500 mg / 24 h)

Tabela 5: Resultados dos estudos de rastreamento utilizando Doppler da circulação útero-placentária, indicando dados de prevalência, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para restrição do crescimento fetal.

Autor	Medidas de desfecho	Prevalência %	Sensibilidade%	Especificidade %	VPP %	VPN %
Rastreamento em um estágio						
Campbell 1986 ⁴¹	RCF < p10	14,3	67	65	24	92
Hanretty 1989 ⁴⁴	RCF < p 5	5,5	6	93	5	95
Newnham 1990 ⁵¹	RCF < p 10	9,8	6	85	-	-
Bewley 1991 ⁴⁶	RCF < p 5	5,7	19	95	19	95
Bower 1993 ⁵²	RCF < p 5	5,2	46	86	15	97
Valensise 1993 ⁵³	RCF < p10	7,7	67	95	54	97
North 1994 ⁵⁴	RCF < p10	6,6	47	91	27	96
Irion 1996 ⁵⁶	RCF < p10	11	29	89	25	94
Kurdi 1998 ⁵⁷	RCF < p5	6,0	37	89	22	95
Albaiges 2000 ⁵⁸	RCF < p 10	8,1	22	94	25	93
Papageorghiou 2001 ⁵⁹	RCF < p 10	8,9	16	96	23	92
Phupong 2003 ⁶⁰	RCF < p 5	1,9	67	83	6,9	99
Rastreamento em dois estágios						
Steel 1990 ⁴⁵	RCF < p 5	7,2	37	90	23	95
Bower 1993 ⁶¹	RCF < p 5	4,9	30	95	23	96
Harrington 1996 ⁶²	RCF < p10	10,6	32	94	38	92
Frusca 1997 ⁶³	RCF < p10	7,2	43	94	36	96

4.3.3.1 Rastreamento em um estágio

Bower e colaboradores⁵² examinaram as artérias uterinas em 2058 gestações entre 18 e 22 semanas. Resultados anormais foram definidos como índice de resistência acima do percentil 95 ou a presença de incisura protodiastólica em uma das artérias uterinas. Estes critérios foram encontrados em 16% das gestantes. A sensibilidade do teste foi de 75% para PE e de 46% para RCF, com especificidade de 86% para ambos. Este estudo ressaltou que resultado anormal do estudo Doppler prediz melhor casos mais graves de PE e de RCF. Assim, a sensibilidade para PE leve foi de apenas 29%, mas para PE grave a sensibilidade foi de 82%. Da mesma forma, a sensibilidade para peso ao nascimento abaixo do percentil 10 foi 38% e para peso ao nascimento abaixo do percentil 5 foi de 46%.

Valensise e colaboradores⁵³ examinaram as artérias uterinas em 272 primigestas com 22 semanas de gestação. Um resultado anormal, definido como aumento na impedância (IR médio acima de 0,58) foi encontrado em 9,6% das pacientes. A sensibilidade do teste em detectar PE foi de 89% e para RCF foi de 67%; a especificidade foi de 93 e 95% respectivamente. A sensibilidade para HAS na gestação, sem proteinúria, foi de 50%.

North e colaboradores⁵⁴ examinaram as artérias uterinas entre 19 e 24 semanas de gestação em 457 pacientes nulíparas. Aumento de impedância (IR maior que 0,57 próximo ao leito placentário) foi encontrado em 11% dos casos e a sensibilidade do teste para PE foi de 27% e para RCF de 47%; as respectivas especificidades foram 89% e 91%. O teste detectou mulheres com doença grave exigindo interrupção da

gestação antes de 37 semanas com uma sensibilidade de 83% e especificidade de 88%.

Chan e colaboradores⁵⁵ examinaram as artérias uterinas com 20 semanas de gestação em 334 pacientes consideradas como tendo risco intermediário para o desenvolvimento de PE. Um resultado positivo no rastreamento, definido por um IR médio acima do percentil 90 e a presença de incisura protodiastólica em ambas as artérias uterinas, foi encontrado em 4,2% dos casos. A sensibilidade do teste para o diagnóstico de PE foi de 22% com especificidade de 97% e VPP de 35,7%.

Irion e colaboradores⁵⁶ examinaram as artérias uterinas em 1159 nulíparas com 26 semanas de gestação. PE, RCF e parto pré-termo ocorreram em 4%, 11% e 7% dos casos respectivamente. Com 26 semanas, aumento na impedância ao fluxo (IR acima de 0,57) esteve presente em 13% dos casos e a sensibilidade do teste para PE foi de 26%, para RCF 29% e para parto pré-termo 15%.

Kurdi e colaboradores⁵⁷ examinaram as artérias uterinas com Doppler colorido em 1022 mulheres não-selecionadas entre 19 e 21 semanas de gestação. Em 12,4% dos casos encontraram incisuras diastólicas bilaterais. Neste grupo a razão de chances (*odds ratio*) para o desenvolvimento de PE foi de 12,8 e para PE necessitando interrupção da gestação antes de 37 semanas foi de 52,6. Quando o Doppler das artérias uterinas era normal, a razão de chances para o desenvolvimento de PE foi de 0,11 e para peso ao nascimento abaixo do percentil 5 de 0,3. Em mulheres com incisuras bilaterais e IR médio acima de 0,55 as sensibilidades para PE e RCF foram de 62% e 37%. Para ambas estas complicações, quando exigindo nascimento antes de 37 semanas, as sensibilidades foram de 88%. Foi concluído que mulheres com estudo

Doppler normal com 20 semanas de gestação constituem um grupo com baixo risco de desenvolver complicações obstétricas relacionadas à insuficiência útero-placentária, enquanto que mulheres com incisuras bilaterais têm um aumento no risco de desenvolvimento subsequente destas complicações, especialmente aquelas que exigem a interrupção da gestação antes do termo.

Albaiges e colaboradores⁵⁸ utilizaram Doppler colorido para avaliar as artérias uterinas em 1757 gestantes que realizavam ultra-som de rotina com 23 semanas de idade gestacional. Impedância elevada foi constatada em 7,3% das pacientes, incluindo 5,1% das pacientes com índice de pulsatilidade (IP) acima de 1,45 e 4,4% com incisuras bilaterais. O IP elevado identificou 35,3% das pacientes que subsequente desenvolveram pré-eclâmpsia, incluindo 80% das pacientes com pré-eclâmpsia necessitando interrupção da gestação antes das 34 semanas. A sensibilidade do IP elevado para RCF abaixo do percentil 10 foi 20,9%, sendo 70% para aqueles necessitando interrupção da gestação antes de 34 semanas; esses dados foram de 13,3% e 50%, respectivamente, quando o critério utilizado foi a presença de incisuras bilaterais.

Papageorghiou e colaboradores⁵⁹ em estudo envolvendo o uso do Doppler das artérias uterinas com 23 semanas de gestação em mais de 8000 gestantes, demonstrou a vantagem do uso da via transvaginal e do uso da média dos índices de pulsatilidade para contrabalançar os falso-positivos relacionados a achados alterados unilaterais relacionados a inserções placentárias lateralizadas. A sensibilidade para PE foi 41% e para RCF 18%. Quando as pacientes necessitando interrupção da gestação abaixo de 34 semanas foram consideradas, o rastreamento classificou como positivos 81% dos casos de PE e 67% dos casos de RCF. O estudo também demonstrou que gestantes

com a média dos índices de pulsatilidade (IP) elevada têm um aumento de seis vezes na probabilidade de desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia.

Phupong e colaboradores⁶⁰ examinaram 322 gestantes entre 22 e 28 semanas e selecionaram como de alto risco aquelas com incisuras protodiastólicas unilaterais ou bilaterais, o que ocorreu em 18% dos casos. A frequência de pré-eclâmpsia na população foi de 5,9% e a sensibilidade do teste para detectar PE foi de 37%, com especificidade de 83%, valor preditivo positivo de 12% e valor preditivo negativo de 99%. Os autores concluem que mulheres com formatos de onda normais nas artérias uterinas com esta idade gestacional tem muito baixa chance de desenvolver PE, o que poderia ser útil para minimizar intervenções desnecessárias neste grupo no restante da gestação.

4.3.3.2 Rastreamento em dois estágios

Steel e colaboradores⁴⁵ examinaram as artérias uterinas em 1014 pacientes nulíparas com Doppler de onda contínua com 18 semanas de gestação e naquelas nas quais havia aumento da impedância (IR acima de 0,58) o estudo Doppler foi repetido com 24 semanas. Um rastreamento positivo (impedância aumentada com 24 semanas) foi encontrado em 12% dos casos e a sensibilidade do teste para PE foi de 63% e para RCF de 43%.

Bower e colaboradores⁶¹ examinaram as artérias uterinas em 2437 pacientes não selecionadas com Doppler de onda contínua com 20 semanas de gestação. Naquelas nas quais havia aumento de impedância (IR acima do percentil 95 ou incisura protodiastólica em um dos vasos) o estudo Doppler foi repetido com 24 semanas com o

uso do Doppler colorido. Aumento de impedância persistente foi encontrado em 5,4% (comparado a 16% com 20 semanas). Foi concluído que o aumento da impedância prediz PE, mas não HAS sem proteinúria. Além disso, em termos de RCF, formatos de onda anormais predizem melhor os casos graves (peso ao nascer abaixo do percentil 3) do que os leves (abaixo do percentil 10); ver tabela 6.

Tabela 6: Predição de complicações da gestação através do achado de aumento da impedância ao fluxo nas artérias uterinas com 24 semanas após etapa inicial de seleção de pacientes com 20 semanas (Bower e colaboradores - adaptado da referência 61).

Desfecho	Prevalência %	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %
Hipertensão induzida pela gestação	6,5	8	94	9	94
Pré-eclâmpsia	1,8	78	95	22	99
RCF < p 3	3,4	36	95	19	98
RCF < p 5	4,9	30	95	23	96
RCF < p10	10,3	23	96	37	92

Harrington e colaboradores⁶² examinaram as artérias uterinas em 1233 pacientes não selecionadas utilizando Doppler de onda contínua com 20 semanas de gestação. Naquelas com aumento da impedância (IR acima do p 95 ou incisura protodiastólica em um dos vasos) os exames foram repetidos utilizando Doppler colorido com 24 semanas de gestação. Aumento da impedância persistente foi encontrado em 8,9% das pacientes. A sensibilidade do teste para PE foi de 77% e para RCF foi de 32%. Incisuras bilaterais com 24 semanas foram observadas em 3,9% das pacientes; a sensibilidade para PE foi de 55% e para RCF foi de 22%. A respectiva

sensibilidade para estas complicações exigindo nascimento antes de 35 semanas foi de 81% e 58%.

Frusca e colaboradores⁶³ examinaram as artérias uterinas em 419 pacientes nulíparas com Doppler de onda contínua com 20 semanas de gestação. Naquelas com aumento do IR médio (maior que 0,58) as artérias uterinas foram reexaminadas com uso do Doppler colorido com 24 semanas. Aumento persistente da impedância foi encontrado em 8,6% das pacientes. A sensibilidade do teste para PE foi de 50% e para RCF foi de 43%. No grupo com aumento de impedância com 20 semanas e resultados normais com 24 semanas a prevalência de complicações não se mostrou diferente daquelas pacientes com resultados normais com 20 semanas.

4.3.3.3 Ensaios Clínicos Randomizados

Davies e colaboradores⁶⁴ randomizaram 2600 mulheres não selecionadas para grupos de realização ou não de estudo Doppler das artérias uterinas. Os estudos Doppler foram realizados entre 19 e 22 semanas e novamente com 32 semanas, exceto quando as pacientes foram classificadas como sendo de alto risco, casos nos quais os exames foram realizados mensalmente. Foi utilizado Doppler de onda contínua para obtenção de espectros de onda na margem ínfero-lateral do útero e resultados anormais foram definidos como aqueles onde havia um formato de onda anormal nos dois lados. Houve uma alta frequência de complicações obstétricas em mulheres com formatos de onda anormais dos dois lados e foi concluído que estes formatos alterados prediziam dano fetal subsequente. Entretanto, não houve melhora demonstrável nos desfechos perinatais devido ao rastreamento com Doppler.

4.4 Abordagens preventivas em pacientes com Doppler alterado

Várias abordagens preventivas já foram testadas para pacientes com risco elevado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Em especial o uso da aspirina, do cálcio, de vitaminas e outros antioxidantes podem ter papel relevante na profilaxia das complicações da insuficiência placentária. Detalhamos aqui os estudos dessa natureza envolvendo a seleção de pacientes baseada em um padrão de fluxo anormal na circulação útero-placentária através do uso do Doppler.

4.4.1 Estudos sobre o uso da aspirina

Estudos realizados a partir dos anos 1980 sugeriram que aspirina em baixas doses em gestantes de alto risco reduzia a prevalência de PE e RCF ⁶⁵⁻⁶⁸. Entretanto, uma série de estudos randomizados não mostrou o efeito da droga sobre estas complicações ⁶⁹⁻⁷³. Os resultados destes estudos foram criticados devido ao fato que a maioria das pacientes participantes tinha risco baixo para o desenvolvimento de insuficiência placentária.

Uma meta-análise recente sobre o uso da aspirina em 39 estudos ⁷⁴, envolvendo um total de 30.000 gestantes, concluiu que o uso profilático da aspirina está associado com uma redução moderada na incidência de pré-eclâmpsia. Entretanto, os estudos variaram substancialmente em critérios de seleção, em termos dos riscos clínicos de base, na dose de aspirina utilizada e na idade gestacional do início do seu uso.

Cinco estudos randomizados ⁷⁵⁻⁷⁹ examinaram o valor da aspirina profilática em mulheres consideradas de alto risco para PE / RCF devido à presença de aumento da impedância nas artérias uterinas (tabela 7).

Tabela 7: Estudos randomizados examinando o valor da aspirina profilática em mulheres consideradas como alto risco para PE devido ao aumento de impedância no estudo Doppler das artérias uterinas.

Estudo	n	Aspirina		Desfecho
McParland 1990 ⁷⁵	100	75 mg / dia	Pré-eclâmpsia:	aspirina 2% / placebo 19% *
Bower 1996 ⁷⁶	60	60 mg / dia	Pré-eclâmpsia grave:	aspirina 13% / placebo 38% *
Morris 1996 ⁷⁷	102	100 mg / dia	Pré-eclâmpsia:	aspirina 8% / placebo 14% (NS)
Zimmermann 1997 ⁷⁸	26	50 mg / dia	Pré-eclâmpsia:	aspirina 31% / placebo 15% *
Harrington 2000 ⁷⁹	216	100mg / dia	Pré-eclâmpsia:	aspirina 7% / placebo 9% (NS)

NS: diferença sem significância estatística; *: diferença estatisticamente significativa

McParland e colaboradores ⁷⁵ realizaram um rastreamento em duas etapas, utilizando o Doppler das artérias uterinas entre 18-20 semanas e novamente com 24 semanas. Aquelas pacientes com índices de resistência persistentemente altos (maior que 0,58) foram randomizadas para aspirina (75mg/dia) versus placebo pelo restante da gestação. A diferença entre a aspirina e o placebo na frequência de hipertensão induzida pela gestação (13% x 25%) não atingiu diferença significativa, mas houve diferenças significativas nas frequências de PE (2% x 19%) e em hipertensão ocorrendo antes de 37 semanas (0% x 17%). Menos pacientes no grupo tratado tiveram recém-

nascidos de baixo peso (15% x 25%), mas novamente esta diferença não foi significativa. A única morte perinatal no grupo da aspirina ocorreu após um acidente de cordão intraparto, enquanto as 3 mortes perinatais no grupo placebo foram devidas à doença hipertensiva grave. Nenhum para-efeito materno ou neonatal foi observado em nenhum dos dois grupos.

Bower e colaboradores⁷⁶ realizaram um estudo de rastreamento em duas etapas, utilizando o Doppler das artérias uterinas com 18-22 semanas e novamente com 24 semanas. Pacientes com índices de resistência persistentemente elevados ou com incisuras protodiastólicas no segundo exame foram randomizadas para aspirina (60 mg/d) ou placebo. Não houve diferença significativa na incidência de PE ou RCF (aspirina 31%, placebo 41%), mas o desfecho pré-eclâmpsia grave foi significativamente menos freqüente no grupo tratado com aspirina (12,9% x 37,9 %). Houve apenas uma morte perinatal, ocorrida no grupo placebo. Foi concluído que, em mulheres de alto risco, aspirina em baixas doses iniciada com 24 semanas pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia grave.

Morris e colaboradores⁷⁷ examinaram as artérias uterinas utilizando o Doppler colorido com 18 semanas de gestação em 955 pacientes nulíparas. Um resultado anormal, definido como índice de resistência elevado com incisura homolateral, foi encontrado em 186 mulheres e 103 destas concordaram em participar da randomização para aspirina em baixa dose (100 mg/d) ou placebo pelo restante da gestação. Formatos de onda anormais foram associados com aumentos estatisticamente significativos na incidência de PE (11% x 4%), peso de nascimento abaixo do percentil 10 (28% x 11%) e desfecho desfavorável da gestação (45% x 28%). Terapia profilática com aspirina não resultou em diminuição significativa das complicações obstétricas em

geral. Foi concluído que, embora a resistência aumentada ao fluxo nas artérias uterinas com 18 semanas esteja associada com aumento significativo de desfechos desfavoráveis, a aspirina em baixas doses não reduziu as complicações em mulheres diagnosticadas como portadoras de insuficiência placentária.

Zimmermann e colaboradores⁷⁸ examinaram as artérias uterinas de 178 pacientes de alto risco utilizando Doppler de onda pulsada. Das 29 pacientes com incisuras bilaterais, 26 aceitaram ser randomizadas para o uso de 50 mg / dia de aspirina ou placebo. Os autores acompanharam longitudinalmente os índices de impedância nas artérias uterinas e umbilicais e não encontraram diferenças entre os grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de PE ou de RCF. Os autores concluem que a administração de aspirina após a constatação de um fluxo alterado no Doppler pode ser já muito tardia para modificar a história natural da doença.

Harrington e colaboradores⁷⁹ examinaram as artérias uterinas de 1022 pacientes não selecionadas usando o Doppler colorido e de onda pulsada entre 17 e 23 semanas de idade gestacional. As 216 gestantes com exames alterados foram randomizadas para o uso de placebo ou de 100 mg de aspirina de liberação lenta. Não houve diferença significativa na incidência de pré-eclâmpsia ou de restrição do crescimento fetal abaixo do percentil 10 ou 3. O estudo demonstrou uma discreta redução na incidência dos desfechos combinados e nos casos de pré-eclâmpsia grave.

Yu e colaboradores⁸⁰ em estudo multicêntrico examinaram quase vinte mil gestantes entre 22 e 24 semanas com Doppler das artérias uterinas por via transvaginal em um estudo multicêntrico que selecionou as pacientes com índice de pulsatilidade

acima do percentil 95 para randomização entre aspirina 150 mg dia ou placebo. Ao final do estudo não houve diferença significativa na incidência de PE ou RCF nos dois grupos. (Este estudo é parte integrante desta tese e aparece na íntegra em inglês e português no final desse manuscrito – Artigo 2).

4.4.2 Outros estudos

A perfusão placentária inadequada pode estimular a liberação de fatores desencadeantes da pré-eclâmpsia, que entram na circulação materna e causam disfunção vascular endotelial. Radicais livres de oxigênio são possíveis promotores da disfunção vascular materna. Foi então hipotetizado que a suplementação precoce de antioxidantes possa ser eficaz na diminuição no estresse oxidativo, melhorando a função vascular endotelial e assim prevenindo ou melhorando o curso da pré-eclâmpsia.

Chapellet e colaboradores⁸¹ identificaram 283 gestantes como sendo de risco elevado para PE após resultados anormais no rastreamento por Doppler em duas etapas ou por história prévia da doença. As pacientes foram randomizadas para o uso de vitamina C (1000 mg/dia) e vitamina E (4000 UI/dia) ou placebo entre 16 e 22 semanas de idade gestacional. Nesta coorte avaliada por intenção de tratamento a PE ocorreu significativamente mais no grupo placebo (17% de 142 gestantes) do que no grupo usando as vitaminas (8% de 141 gestantes). Estes dados sugerem que a suplementação vitamínica possa ser benéfica em mulheres com risco elevado para o desenvolvimento de PE.

O óxido nítrico produzido pelo endotélio dos vasos sanguíneos é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. A pré-eclâmpsia está relacionada com uma menor produção ou ação do óxido nítrico e existem evidências que o tratamento com doadores do óxido nítrico como o trinitrato de gliceril possa reduzir a incidência ou a gravidade da doença.

Ramsay e colaboradores⁸² examinaram 15 gestantes com aumento da impedância nas artérias uterinas (IR médio maior que 0,6 e incisuras bilaterais) entre 24 e 26 semanas de idade gestacional. A infusão de trinitrato de gliceril demonstrou uma redução dose-dependente na impedância ao fluxo nas artérias uterinas, sem variações significativas na pressão arterial, frequência cardíaca ou impedância nas artérias umbilicais ou nas artérias carótidas maternas.

Grunewald e colaboradores⁸³ administraram o trinitrato de gliceril intravenoso em gestantes com PE grave e relataram redução na pressão arterial e na impedância nas artérias umbilicais, sem alteração detectável no fluxo das artérias uterinas. O efeito do trinitrato de gliceril neste estudo pode ter sido mediado por sua passagem placentária à circulação fetal, causando vasodilatação direta nas artérias umbilicais. Efeito similar já havia sido observado com o uso do dinitrato de isossorbida sublingual em gestações normais no segundo trimestre; neste caso a impedância das artérias umbilicais e uterinas foi reduzida.

Lees e colaboradores⁸⁴ realizaram um estudo randomizado com 40 gestantes com Doppler das artérias uterinas alterado entre 24 e 26 semanas de idade gestacional. As pacientes foram alocadas para receber 5 mg /dia de trinitrato de gliceril transdérmico por

meio de adesivos ou placebo em formato equivalente por 10 semanas ou até o nascimento. As freqüências de PE, RCF ou parto pré-termo não foram diferentes nos dois grupos. Além disso, não houve diferença significativa na pressão arterial materna sistólica ou diastólica, na média dos índices de resistência das artérias uterinas, artérias umbilicais ou artéria cerebral média fetal.

4.5 Referências Bibliográficas da Revisão da Literatura

1. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 529-34.
2. Sheppard BL, Bonnar J. Ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 695-705.
3. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:269-81.
4. Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-8.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.
6. Brasil, Ministério da Saúde, 2002.
7. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of NHLBI working group on hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 109-27
8. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-22.
9. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999;18:209-18.

10. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642-8.
11. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1365-70.
12. Vatten JL, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111: 298-302.
13. Bernstein JM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:198-206.
14. Heinonen K, Hakulinen A, Jokela V. Survival of the smallest: time trends and determinants of mortality in a very preterm population. *Lancet* 1988; 2: 204
15. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-6.
16. Goldberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:271.
17. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793.
18. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 555.
19. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15: 45-52.

20. Deter RL, Harrist RB, Hadlock FP, Poindexter NA. Longitudinal studies of fetal growth with the use of dynamic image of ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 545-54.
21. Grunewald P. Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate* 1963; 5: 525.
22. Basel D, Lederer r, Diamant YZ. Longitudinal ultrasonic biometry of various parameters in fetuses with abnormal growth rate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 143.
23. Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 33.
24. Lyall F. The human placental bed revisited. *Placenta* 2002; 23: 555-65.
25. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault EA, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Am J Pathol* 2001; 158: 1713-21.
26. Pijnebond R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Utero-placental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 397-414.
27. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 401-12.
28. Robson SC, Ball E, Lyall F, Simpson H, Ayis H, Bulmer JN. Endovascular trophoblast invasion and spiral artery transformation: the two wave theory revisited. *Placenta* 2001; 22: A25.
29. Brosens I. Morphological changes in the utro-placental bed in pregnancy hypertension. *Clinics Obstet Gynecol* 1977; 4: 573-93.

30. Pijnebond J, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, Van Assche FA. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648-55.
31. Meekins JW, Pijnebond J, Hanssens M, McFadyen IR, Van Assche FA. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic patients. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 669-74.
32. Lunell NO, Sarby B, Lewander R, Nylund L. Comparison of uteroplacental blood flow in normal and intrauterine growth-retarded pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1979; 10: 106-18.
33. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MI, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 447-55.
34. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 649-55.
35. Snijders RJM, Sherrod C, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55.
36. Matijevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, Mac Fayden IR. Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 289-92.
37. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 876-81.
38. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and

- pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22: 405-11.
39. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with intra-uterine growth retardation. *Placenta* 1999; 20: 389-94.
40. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, Diugnan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 780-5.
41. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow : early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-53.
42. Gudmundsson S, Fairlie F, Lingman G, Marsal K. Recording of blood flow velocity waveforms in the utero-placental and umbilical circulation - reproducibility study and comparison of pulsed and continuous wave Doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 97-101.
43. Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 365-9.
44. Hanretty KP, Primrose M, Neison JP, Whittle MJ. Pregnancy screening by Doppler uteroplacental and umbilical artery waveforms. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 1163-7.
45. Steel SA, Pearce JM, Chamberlain GV. Early ultrasound screening in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990; 335: 1548-52.
46. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871-9.

47. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 335-41.
48. Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, Redman C. The value of Doppler assessment of the utero-placental circulation in predicting pre-eclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 110-14.
49. Zimmerman P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu, Ranta T. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in pregnancies at high-risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:330-8
50. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound in Obstet Gynecol* 2000; 15: 7-12.
51. Newham JP, Paterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 403-10.
52. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 989-94.
53. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:18-22.
54. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378-86.

55. Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry-which criterion performs best? *Obstet Gynecol* 1995; 85: 596-602.
56. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-9.
57. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*.1998; 12: 339-45.
58. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by Color Doppler Assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-64.
59. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicentre screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441-9.
60. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandom Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 158-61.
61. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82:78-83.
62. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-

- eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:182-8.
63. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Hum Dev* 1997; 48: 177-85
64. Davies JA, Gallivan S and Spencer JAD. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992; 340: 1299-1303.
65. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1: 840–2
66. Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1: 1–3
67. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M. The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321: 351–6
68. Uzan S, Beaufils M, Breart G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991; 337: 1427–31
69. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 396–400
70. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619
71. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child

- Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213–18
72. Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 293–9
73. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low dose aspirin to prevent pre-eclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338 :701–5
74. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 329-33.
75. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 1552–5
76. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 625–9
77. Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook CM, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 74–8
78. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E, Ranta T. Effect of low-dose aspirin on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries- a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *Eur J Ultrasound* 1997; 5:17-30.

79. Harrington K, Kurdis W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:13-8.
80. Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 233-9.
81. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 810–16
82. Ramsay B, de Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 76–8
83. Grunewald C, Kublickas M, Carlstrom K, Lunell N-O, Nisell H. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 600–4
84. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byers S, Romanini C, Campbell S. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 334–8

OBJETIVOS

Objetivo geral do estudo:

Determinar a associação entre o índice de pulsatilidade elevado nas artérias uterinas medido por via transvaginal e o desenvolvimento de complicações da insuficiência placentária como pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal.

Objetivos específicos:

- Estabelecer a distribuição de freqüências da média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas na população de gestantes que recebe atendimento pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e determinar o percentil 95 desta medida nesta população.
- Determinar a freqüência de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal nas gestantes com índice de pulsatilidade elevado e nas com índices de pulsatilidade normais, estabelecendo riscos relativos para essas condições derivados do teste de rastreamento proposto.
- Determinar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do teste de rastreamento para os desfechos de interesse.
- Construir curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) relacionando a média dos índices de pulsatilidade e a os desfechos de interesse.

SCREENING FOR PLACENTAL INSUFFICIENCY BY TRANSVAGINAL UTERINE ARTERY DOPPLER AT 22-24 WEEKS OF GESTATION

Ricardo S. Palma Dias, Maria Mercedes C. Fonseca, Elisa Brietzke, Alessandra Fritsch,
Denise Schlatter, Caroline B. Maurmann, Nina R. Stein, José Antônio A. Magalhães

Fetal Medicine Unit, Obstetrics and Gynecology Department, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

ABSTRACT

Objective: To determine the value of routine transvaginal color Doppler assessment of the uterine arteries at 22-24 weeks of gestation in the prediction of placental insufficiency, defined primarily as the development of pre-eclampsia or fetal growth restriction.

Patients and Methods: Women with singleton pregnancies scheduled for routine ultrasound scans at 22-24 weeks were offered Doppler assessment of the uterine arteries by transvaginal ultrasound. The pulsatility index (PI) was obtained for each artery and the mean value was calculated. A mean PI above the 95th percentile was considered increased. Screening characteristics for predicting placental insufficiency were calculated.

Results: Doppler examination of the uterine arteries was carried out in 1057 singleton pregnancies. The mean uterine artery pulsatility index was 1.03 and the 95th percentile was 1.55. In 54 cases (5.1%) the mean PI was above 1.55. Pregnancy outcomes were obtained for 954 cases (90.3%). Pre-eclampsia occurred in 48 cases (5.1%), fetal growth restriction in 72 cases (7.5%) and there were 7 intrauterine deaths (0.7%) in the study population. When all outcomes of interest were combined, the screen-positive group showed a 47.1% rate of adverse results, which corresponds to the positive predictive value of the test. The relative risks after a positive screening test were 7.3 (CI: 4.2 – 12.6) for pre-eclampsia, 3.9 (CI: 2.3 – 6.6) for fetal growth restriction and 4.5 (CI: 3.2 – 6.4) for overall placental insufficiency.

Conclusion: Uterine artery assessment using transvaginal ultrasound and color Doppler at 22-24 weeks identifies women at higher risk for the development of subsequent complications of placental insufficiency. This test can be used in combination with demographic factors, obstetric history, biochemical and genetic markers to stratify the level of care offered in the third trimester of pregnancy.

Keywords: uterine arteries, Doppler sonography, transvaginal, pre-eclampsia, fetal growth restriction, placental insufficiency

INTRODUCTION

Placental insufficiency is a major cause of perinatal mortality and morbidity^{1,2}. Pre-eclampsia (PE), fetal growth restriction (FGR), placental abruption and some cases of fetal death during the latter half of pregnancy are believed to result from impaired placentation in earlier gestation³. This condition is understood to be the consequence of poor trophoblastic invasion of the maternal spiral arteries and the physiological reduction of vascular resistance in the utero-placental circulation^{4,5}.

During the last twenty years several Doppler ultrasound studies of the utero-placental circulation have confirmed the original observation⁶ that increased impedance to flow in these arteries is associated with an increased risk of developing PE and / or FGR. However, these studies varied widely in methodology as well as in definitions and prevalence of abnormal results and adverse outcomes (Table 1)⁷⁻¹⁷.

This study focus on the value of transvaginal uterine artery color Doppler sonography at 22-24 weeks of gestation in the prediction of subsequent development of placental insufficiency in an unselected population of approximately 1000 women with singleton pregnancies receiving routine antenatal care at a tertiary hospital in south Brazil.

PATIENTS AND METHODS

Women receiving antenatal care at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, are offered the option of having two ultrasound examinations: the first at 11-14 weeks of gestation and the second at 22-24 weeks. The first is carried out to confirm the gestational age, diagnose major fetal defects, screen for chromosomal abnormalities and determine chorionicity in multiple pregnancies. The second examination includes a transabdominal scan for measurement of fetal growth and further detailed examination of fetal anatomy. During a 15-month period (April 2000 to June 2001), all women attending the midtrimester scan (22 weeks + 0 days to 24 weeks + 6 days) with a singleton pregnancy and no major fetal abnormalities were offered the option of having a transvaginal scan to assess both cervical length, as a method of screening for preterm delivery, and uterine artery Doppler to screen for placental insufficiency.

Written informed consent was obtained from women who agreed to participate in the study, which was approved by the hospital Ethics Committee and by the Brazilian National Ethics Committee.

Women were asked to empty their bladder and were placed in the dorsal lithotomy position. Transvaginal sonography with a 5-MHz transducer (Aloka1700 II SSD, Aloka Co. Ltd., Tokyo, Japan) was carried out by one of two sonographers who had received the Fetal Medicine Foundation Certificate of Competence in Doppler. The probe was placed in the anterior fornix of the vagina for measurement of cervical length as previously described¹⁸. The probe was subsequently moved laterally and color Doppler was used to identify each uterine artery at the level of the internal os. Pulsed wave Doppler was used to obtain three consecutive waveforms from each artery. The

pulsatility index (PI) was measured for both arteries and the mean PI of the two vessels was recorded.

The 95th percentile of PI values was previously determined in a pilot-study involving 100 patients to be 1.53. The same pilot-study was used to analyze interobserver PI measurement variation. This was carried out by calculating the standard deviation (SD) of the difference between means of measurements made by the two examiners on each patient. The interobserver SD was 0.084 and consequently, on 95% of occasions, readings by the two examiners would not differ by more than ± 0.17 from the true PI (2SD).

Women with a mean PI above the estimated 95th percentile were followed-up with growth scans, blood pressure measurements and urinalysis for protein at 28, 32 and 36 weeks, or more often if clinically indicated. Women with normal uterine artery Doppler findings remained on routine antenatal care.

Outcome measurements were pre-eclampsia, fetal growth restriction and intra-uterine death after 24 weeks of gestational age. Pre-eclampsia was defined as recommended by the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg at two readings at least 4 hours apart in previously normotensive women plus proteinuria of ≥ 300 mg in 24 hours, or a protein / creatinine ratio ≥ 0.5 or at least ++ on dipstick analysis in midstream or catheter urine specimens if no 24-hour collection was available¹⁹. Fetal growth restriction was defined as a birth weight below the 10th percentile for gestational age²⁰.

Demographic characteristics and Doppler findings were recorded in a computer database (Microsoft Excel 97 software package, Redmond, WA, USA) at the time of the Doppler study. Data on pregnancy outcome were obtained from labor ward records. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Sciences 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Women with known diabetes mellitus, renal diseases or those taking anti-hypertensive drugs at the time of the scan were excluded from the study.

Factors derived from demographic characteristics and obstetric history that are known to be associated with the outcomes of interest, such as complexion, smoking status, parity, partner change, previous hypertension in pregnancy and family history of hypertension in pregnancy, were analyzed in the study population and are shown in table 2.

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and relative risk with 95% confidence interval for a mean PI of 1.55 (the 95th percentile cut-off) in the prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and overall placental insufficiency were calculated. Receiver operating characteristic curves were constructed for the primary and combined outcomes.

The chi-square test or Fisher's exact test were used to analyze categorical variables and their relation to Doppler results and to the outcomes of interest.

RESULTS

Examination of the uterine arteries using transvaginal ultrasound and color Doppler was carried out in 1057 consecutive women with singleton pregnancies. Their mean age was 27.4 years (range, 16 to 46 years) and the mean gestational age was 23 weeks + 2 days. The mean uterine artery PI was 1.03 ± 0.30 , with values ranging from 0.54 to 2.88 (Figure 1). The 95th percentile was 1.55 and 54 patients (5.1%) showed a result above this mark, which was established as the cut-off for a positive screening test.

Complete demographic and outcome data were available for 954 women (90.3%), including 51 (94.9%) of those with a positive test. There were 48 cases of pre-eclampsia (5.1%), 72 cases of fetal growth restriction (7.5%) and 7 intra-uterine deaths (0.7%) in the screened population.

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, relative risk and 95% confidence interval for adverse outcomes according to abnormal Doppler results (PI > 1.55) are shown in table 3. Receiver operating characteristic curves for mean uterine arteries PI relating to pre-eclampsia, fetal growth restriction and overall placental insufficiency are shown in figures 2 to 4.

Test performance regarding the outcomes of interest in those pregnancies where delivery (spontaneous or medically indicated) occurred before 36 weeks or before 34 weeks of gestational age is shown in table 4.

The significance of established risk factors derived from demographic characteristics and obstetric history for the development of pre-eclampsia or fetal growth restriction in the screened population and their relation to Doppler results are shown in table 5.

DISCUSSION

This study demonstrates the feasibility of introducing Doppler assessment of the uterine arteries into the routine second trimester scan in a Brazilian population. Using the transvaginal approach and color flow mapping it was possible to visualize both uterine arteries and obtain adequate waveforms in all patients examined.

The screening test classified about 5% of the population as high-risk and more than 47% of the women in this group subsequently developed an adverse outcome related to impaired placentation. In effect, women who screened positive were approximately 7 times more likely to develop pre-eclampsia and 4 times more likely to have severely growth-restricted fetuses than those who screened negative. None of the variables derived from demographic characteristics or obstetric history, which are commonly used for risk stratification for this conditions, had such a strong impact as uterine artery Doppler in this population, as shown by the results in table 5.

The sensitivity for pre-eclampsia was 29%, for fetal growth restriction 18% and for overall placental insufficiency 20%. These figures are in general agreement with those found in previous studies dealing with uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy and the same screen-positive rate. For a screen-positive rate

around 5%, these studies have shown a sensitivity for PE ranging from 24 to 41% and a sensitivity for FGR ranging from 15 to 21%^{8,15,16}.

Our study showed a somewhat lower sensitivity level (29%) and a higher positive predictive value (27.5%) for pre-eclampsia than the only other study using the transvaginal approach (41% and 7.2%, respectively). The difference in the positive predictive value is clearly related to the higher prevalence of the condition in our population (5.1%) when compared to that seen in the study by Papageorgiou and colleagues (1.4%)¹⁶.

The findings from our study agree with the ideas expressed by Vatten and Skjaerven in a recent paper²¹ where they support the idea that pre-eclampsia is more than one disease. The higher frequency of pre-eclampsia in our population is mainly due to a larger number of patients presenting a milder form of the disease close to term²². Meanwhile, uterine artery Doppler assessment has been shown to particularly select the more severe cases of the disease, especially those presenting before term^{15,16}. The combination of these two factors are reflected in the lower sensitivity for pre-eclampsia found in this study.

When only women who delivered before 34 weeks of gestation were considered, reflecting a more severe form of the disease, the test showed a higher sensitivity: 50% for pre-eclampsia, 75% for fetal growth restriction and 55% for overall placental insufficiency. The higher sensitivity in this setting agrees with the findings from two recent studies with a similar design^{15,16}, although we did not reach sensitivity levels near the 80% mark achieved by the two mentioned studies when only pregnancies necessitating preterm delivery were considered. Interestingly though, our positive

predictive value for placental insufficiency requiring delivery before 34 weeks was 85.7%.

In fact, our study adds another evidence to support the theory that uterine artery Doppler screening selects women at higher risk for earlier and more severe complications of impaired placentation: out of fourteen women who developed pre-eclampsia after a positive uterine artery Doppler screening test, 5 of them (36%) presented complications such as eclampsia (2 patients) or HELLP syndrome (4 patients – one patient developed both complications).

Therefore, we believe transvaginal uterine artery Doppler assessment at 22-24 weeks of gestation has a role in any program aiming at risk stratification for impaired placentation and in planning prevention strategies for its consequences. Furthermore, uterine artery Doppler results can be used as part of individualized risk assessment for placental insufficiency, associated to personal characteristics, genetic and biochemical markers in order to increase sensitivity and decrease false-positive rates²³⁻²⁵.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Fetal Medicine Foundation(London, UK), which has generously donated the ultrasound equipment used in this and other projects.

REFERENCES

1. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-38
2. Roberts JM, Copper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6
3. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblastic migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 397-14.
4. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 1049-59.
5. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22: 405-11.
6. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-53.

7. Newham JP, Paterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 403-10.
8. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871-9
9. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100: 989-94
10. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C, Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3: 18-22
11. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378-86
12. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995 14:343-8.

13. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-9
14. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12:339-45.
15. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by Color Doppler Assessment of the uterine arteries at 23 weeks` gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-64.
16. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicentre screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441-9.
17. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268 (3): 158-61.
18. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhães JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37 (5): 737-44.

19. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-8.
20. Yudkin PI, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15: 45-52.
21. Vatten JL, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111: 298-302.
22. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:269-81.
23. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429-36
24. Driul L, Damante G, Délia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 265-70.
25. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 251-7.

TABLE 1

TABLE 2

TABLE 3

TABLE 4

TABLE 5

FIGURE 1

FIGURE 2

FIGURE 3

FIGURE 4

**RASTREAMENTO DA INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA ATRAVÉS
DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS UTERINAS POR VIA TRANSVAGINAL
COM 22 - 24 SEMANAS DE GESTAÇÃO**

Ricardo S. Palma Dias, Maria Mercedes C. Fonseca, Elisa Brietzke, Alessandra Fritsch,
Denise Schlatter, Caroline B. Maurmann, Nina R. Stein, José Antônio Magalhães

Setor de Medicina Fetal, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

Objetivo: Determinar o valor do Doppler colorido por via transvaginal para avaliação do fluxo nas artérias uterinas com 22-24 semanas de gestação na predição da insuficiência placentária, definida primariamente como o desenvolvimento de pré-eclampsia ou de restrição do crescimento fetal.

Pacientes e Métodos: A avaliação das artérias uterinas com Doppler colorido por via transvaginal foi oferecida a pacientes com gestações únicas encaminhadas para ultrassom de rotina entre 22 e 24 semanas de idade gestacional. O índice de pulsatilidade (IP) foi obtido para cada artéria e a média dos valores foi calculada e registrada. Uma média dos índices de pulsatilidade acima do percentil 95 foi considerada aumentada, correspondendo a um resultado positivo do rastreio. As características do teste de rastreamento para predição da insuficiência placentária foram calculadas.

Resultados: O exame das artérias uterinas com Doppler colorido foi realizado em 1057 mulheres com gestações únicas. A média dos índices de pulsatilidade na população estudada foi 1,03 e o percentil 95 foi 1,55. Em 54 casos (5,1%) a média dos IPs ficou acima de 1,55 . Foram obtidos seguimentos completos da gestação em 954 casos (90,3%). Houve 48 casos de pré-eclâmpsia (5,1%), 72 casos de restrição do crescimento fetal (7,5%) e 7 mortes intra-uterinas (0,7%) na população estudada. Quando todos os desfechos de interesse foram combinados, as pacientes com rastreamento positivo exibiram uma taxa de resultados adversos de 47,1%, correspondendo ao valor preditivo positivo do teste. Os riscos relativos após um teste de rastreamento positivo foram 7,3 (IC: 4,2 – 12,6) para pré-eclâmpsia, 3,9 (IC: 2,3-6,6) para restrição do crescimento fetal e 4,5 (IC: 3,2 – 6,4) para insuficiência placentária.

Conclusão: A avaliação das artérias uterinas por via transvaginal utilizando Doppler colorido entre 22 e 24 semanas de gestação identificou mulheres com maior risco para o desenvolvimento subsequente das complicações da insuficiência placentária. Este teste pode ser usado em combinação com fatores demográficos, história obstétrica e marcadores bioquímicos e genéticos para estratificar o nível de assistência oferecida no terceiro trimestre da gravidez.

Palavras-Chave: artérias uterinas, ultra-sonografia Doppler, transvaginal, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, insuficiência placentária

INTRODUÇÃO

A insuficiência placentária é uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatais ^{1,2}. Acredita-se que a pré-eclâmpsia (PE), a restrição do crescimento fetal (RCF) e alguns casos de morte fetal durante a segunda metade da gestação possam resultar de um processo de placentação inadequada em uma fase mais precoce da gestação ³. A placentação inadequada é entendida como uma conseqüência da má invasão trofoblástica das artérias espiraladas maternas e do conseqüente decréscimo na redução fisiológica da resistência vascular na circulação útero-placentária ^{4,5}.

Durante os últimos vinte anos vários estudos utilizando a ultra-sonografia Doppler da circulação útero-placentária têm confirmado a observação original ⁶ de que a impedância aumentada ao fluxo nestas artérias está associada com um risco maior de desenvolvimento de PE e / ou RCF. Entretanto, estes estudos variaram amplamente na metodologia utilizada assim como nas definições e prevalências de resultados anormais e de desfechos adversos.

Este estudo avalia o valor do ultra-som Doppler transvaginal das artérias uterinas entre 22 e 24 semanas de gestação na predição do desenvolvimento subsequente da insuficiência placentária numa população não-selecionada de aproximadamente 1000 mulheres com gestações únicas em atendimento pré-natal de rotina em um hospital terciário no sul do Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS

As gestantes que recebem assistência pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre têm a oportunidade de realizar dois exames de ultra-som: o primeiro entre 11 e 14 semanas de idade gestacional e o segundo entre 22 e 24 semanas. O primeiro exame é realizado para confirmar a idade gestacional, diagnosticar malformações estruturais graves no feto, rastrear as doenças cromossômicas e determinar a corionicidade em gestações múltiplas. O segundo exame é um ultra-som obstétrico por via abdominal para avaliação detalhada da anatomia e do crescimento fetal. Durante um período de 15 meses (Abril de 2000 a Junho de 2001) todas as gestantes que realizaram o exame do segundo trimestre (22 semanas + 0 dias a 24 semanas +6 dias) com gestações únicas e sem evidências de malformações fetais foram convidadas a realizar um ultra-som transvaginal para avaliar o comprimento do colo uterino, como método de rastreamento da prematuridade, e o Doppler das artérias uterinas para rastreamento da insuficiência placentária.

As pacientes eram instruídas a esvaziar totalmente a bexiga antes da realização do exame, que era realizado com a paciente em posição de litotomia, com as pernas abduzidas e flexionadas. O equipamento utilizado nos exames foi um ecógrafo Aloka SSD-1700 II (*Aloka Ltd.*, Japão) com um transdutor multifrequencial de 5-7,5 MHz. Todos os exames foram realizados por um dos dois pesquisadores detentores do certificado de habilitação em ultra-sonografia Doppler, conferido pela *Fetal Medicine Foundation*, Londres. O transdutor era inicialmente colocado no fórnice anterior da vagina para a medida do comprimento do canal cervical como anteriormente descrito¹⁹. O transdutor era subsequenteiramente movido lateralmente e o Doppler colorido ativado para identificar cada uma das artérias uterinas ao nível do orifício cervical interno. O

Doppler de onda pulsada (PW Doppler) era usado então para obter 3 espectros de onda consecutivos para cada artéria. O índice de pulsatilidade (IP) era medido na artéria direita e na artéria esquerda e a média dos IPs dos dois vasos registrada.

O percentil 95 dos valores de IP havia sido previamente estimado em um estudo-piloto envolvendo 100 pacientes como sendo 1,53. O mesmo estudo-piloto foi utilizado para analisar a variabilidade interobservador da medida do IP. Isto foi realizado calculando-se o desvio padrão (DP) da diferença entre as médias das medidas feitas por dois examinadores em cada paciente. O DP interobservador foi de 0,084 e, conseqüentemente, em 95% das vezes a medida realizada pelos dois examinadores não diferiu mais do que 0,17 do IP verdadeiro (2 DP).

Pacientes com a média dos IPs acima do percentil 95 estimado foram acompanhadas com exames do crescimento fetal por ultra-som, medidas de pressão arterial e pesquisa de proteinúria com 28, 32 e 36 semanas, ou mais vezes se clinicamente indicado. Gestantes com Doppler das artérias uterinas normal (IP abaixo do percentil 95) continuaram sua rotina de assistência pré-natal.

Os desfechos de interesse do estudo foram pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e morte intra-uterina com mais de 24 semanas de idade gestacional. Pré-eclâmpsia foi definida como uma pressão sanguínea diastólica ≥ 90 mmHg em duas medidas com pelo menos 4 horas de diferença em uma gestante previamente normotensa, acompanhada de proteinúria maior ou igual a 300 mg em 24 horas, ou uma relação proteína / creatinina maior ou igual a 0,5 ou pelo menos duas cruces em um teste de fita reagente em urina obtida por jato médio ou por cateterização se não houvesse disponibilidade de coleta de urina de 24 horas ¹⁹. Restrição do crescimento

fetal foi definida como peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional

20.

Características demográficas, da história obstétrica e os achados do Doppler foram registrados em uma base de dados computadorizada (Microsoft Excel 97, Redmond, WA, USA) no momento da realização do estudo Doppler. Os dados relativos ao desfecho da gestação foram obtidos dos prontuários das pacientes. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 12.0 (Statistical Package for Social Studies, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Mulheres com diagnóstico de diabetes mellitus, doenças renais ou aquelas que utilizavam drogas hipertensivas no momento do exame foram excluídas do estudo.

Fatores derivados das características demográficas e da história obstétrica reconhecidamente associados com os desfechos de interesse, como cor da pele, fumo, paridade, mudança de parceiro, hipertensão em gestação anterior e história familiar de hipertensão na gestação foram analisados na população do estudo e estão expressos na tabela 2.

Foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e risco relativo com intervalo de confiança de 95% para média dos índices de pulsatilidade superior a 1,55 na predição de pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e insuficiência placentária. Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) foram construídas para os desfechos principais e combinados.

O teste do qui-quadrado ou o teste de Fisher foram utilizados para analisar as variáveis categóricas e suas relações com os resultados do estudo Doppler e com os desfechos de interesse.

RESULTADOS

A avaliação das artérias uterinas utilizando ultra-som por via transvaginal com Doppler colorido e de onda pulsada foram realizados em 1057 mulheres com gestações únicas. A média de idade das pacientes examinadas foi de 27,4 anos, variando entre 16 a 46 anos. A média da idade gestacional no momento da realização do exame foi 23 semanas + 2 dias. A média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas foi de 1,03 \pm 0,30, tendo sido obtidos valores variando entre 0,54 e 2,88 (figura 1). O percentil 95 da média dos índices de pulsatilidade foi 1,55. Cinquenta e quatro pacientes (5,1%) tiveram um resultado acima deste patamar, o qual foi estabelecido como ponto de corte para um teste de rastreamento positivo.

Dados completos relativos ao desfecho da gestação foram obtidos em 954 casos (90,3%), incluindo 51 (94,9%) daquelas com teste de rastreamento positivo. Houve 48 casos de pré-eclâmpsia (5,1%), 72 casos de restrição do crescimento fetal (7,5%) e 7 mortes intra-uterinas (0,7%) na população estudada.

A tabela 3 mostra os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, risco relativo e intervalo de confiança de 95% para desfechos adversos após um resultado alterado do Doppler (IP > 1,55).

As figuras 2 a 4 mostram as curvas ROC (*receiver operating characteristic*) relacionando a média dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas com os desfechos pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e insuficiência placentária.

O desempenho do teste em relação aos resultados de interesse naquelas gestações onde o nascimento (espontâneo ou por indicação médica) ocorreu antes das 36 semanas ou antes das 34 semanas de idade gestacional é mostrado na tabela 4.

A significância dos fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia ou de restrição do crescimento fetal derivados das características demográficas e da história obstétrica e sua relação com os resultados do Doppler são mostrados na tabela 5.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstra a factibilidade de introduzir o exame Doppler das artérias uterinas na rotina do exame ultra-sonográfico do segundo trimestre em uma população brasileira. Usando a abordagem transvaginal e o mapeamento a cores do fluxo sangüíneo foi possível visualizar ambas as artérias e obter espectros de onda adequados em todas as pacientes examinadas.

O teste de rastreamento classificou em torno de 5% da população como sendo de risco aumentado e mais de 47% das pacientes neste grupo subsequentemente desenvolveram um desfecho adverso relacionado à má invasão placentária. Efetivamente, gestantes com um teste de rastreamento positivo desenvolveram 7 vezes mais pré-eclâmpsia e tiveram 4 vezes mais fetos com crescimento restrito do que

aquelas com rastreamento negativo. Nenhuma das variáveis derivadas das características demográficas ou da história obstétrica, comumente utilizadas para estratificação do risco para estas condições no pré-natal, tiveram um poder de predição tão grande quanto o Doppler das artérias uterinas nesta população, como é evidenciado pelos resultados descritos na tabela 5.

A sensibilidade para pré-eclâmpsia foi de 29%, para restrição de crescimento fetal de 18% e para insuficiência placentária de 20%. Estes números estão de forma geral de acordo com aqueles encontrados em estudos anteriores que utilizaram o Doppler das artérias uterinas no segundo trimestre da gestação e a mesma taxa de rastreamento positivo. Selecionando cerca de 5% da população como sendo de risco aumentado, estes estudos exibiram taxas de sensibilidade variando entre 24 a 41% para pré-eclâmpsia e entre 15 a 21% para restrição do crescimento fetal ^{8,15,16}.

Nosso estudo mostrou uma sensibilidade um pouco inferior (29%) e um valor preditivo positivo superior (27,5%) para pré-eclâmpsia quando comparado ao único outro estudo que também usou a abordagem transvaginal (41% e 7,2% respectivamente). A diferença no valor preditivo positivo é claramente relacionada a maior frequência da condição em nossa população (5,1%) quando comparada à encontrada no estudo de Papageorghiou e colaboradores (1,4%) ¹⁶.

Os achados de nosso estudo vão ao encontro das afirmações de Vatten e Skjaerven ²¹, que defendem ser a pré-eclâmpsia mais do que uma única doença. A maior frequência de pré-eclâmpsia em nossa população deve-se especialmente a um número maior de pacientes apresentando uma forma mais leve da doença próximo ao termo da gestação ²². No entanto, já foi demonstrado que a avaliação das artérias

uterinas por Doppler seleciona especialmente os casos mais graves da doença, ocorrendo longe do termo da gestação^{15,16}. A combinação desses dois fatores está refletida na menor sensibilidade para pré-eclâmpsia encontrada no presente estudo.

Quando somente as pacientes nas quais o nascimento ocorreu antes de 34 semanas de idade gestacional foram consideradas, o teste mostrou uma sensibilidade maior: 50% para pré-eclâmpsia, 75% para restrição do crescimento fetal e 55% para insuficiência placentária. A maior sensibilidade nesse cenário concorda com os achados de dois estudos recentes com desenho semelhante^{15,16}. Todavia, nosso estudo não atingiu os níveis de sensibilidade para pré-eclâmpsia próximos a 80% alcançados pelos dois outros estudos mencionados quando apenas gestações com nascimento antes de 34 semanas foram consideradas. É interessante observar entretanto que o valor preditivo positivo de nosso teste para o desfecho combinado insuficiência placentária foi de 85,7% quando apenas as gestações necessitando nascimento antes de 34 semanas são consideradas.

De fato, nosso estudo contribui com mais evidências em favor da teoria de que a avaliação do fluxo das artérias uterinas seleciona gestantes com risco aumentado para complicações mais precoces e mais graves da placentação inadequada: das 14 pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia após um rastreamento positivo, 5 (36%) apresentaram complicações como eclâmpsia (2 casos) ou Síndrome HELLP (4 casos – uma paciente desenvolveu ambas as complicações).

Assim, acreditamos que o Doppler das artérias uterinas por via transvaginal entre 22 e 24 semanas de gestação tem um papel em qualquer programa que vise a estratificação de riscos para placentação inadequada, bem como no planejamento de estratégias preventivas de suas complicações. Além disso, o resultado do Doppler das artérias uterinas pode ser utilizado como parte de uma avaliação de risco individualizada para insuficiência placentária, associado a características pessoais e a marcadores bioquímicos e genéticos, permitindo aumentar a sensibilidade e diminuir a taxa de falso-positivos do rastreamento ²³⁻²⁵.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a *Fetal Medicine Foundation* (Londres) pela doação do equipamento de ultra-som utilizado na realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533-38
2. Roberts JM, Copper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6
3. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblastic migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 397-14.
4. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 1049-59.
5. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22: 405-11.
6. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-53.

7. Newham JP, Paterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 403-10.
8. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871-9
9. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100: 989-94
10. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C, Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3: 18-22
11. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378-86
12. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995 14:343-8.

13. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-9
14. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12:339-45.
15. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by Color Doppler Assessment of the uterine arteries at 23 weeks` gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-64.
16. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicentre screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441-9.
17. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268 (3): 158-61.
18. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhães JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37 (5): 737-44.

19. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-8.
20. Yudkin PI, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15: 45-52.
21. Vatten JL, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111: 298-302.
22. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:269-81.
23. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 429-36
24. Driul L, Damante G, Délia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 265-70.
25. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 251-7.

TABELA 1

TABELA 2

TABELA 3

TABELA 4

TABELA 5

FIGURA 1

FIGURA 2

FIGURA 3

FIGURA 4

**RANDOMISED CONTROLLED TRIAL USING LOW-DOSE ASPIRIN IN THE
PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA IN WOMEN WITH ABNORMAL UTERINE
ARTERY DOPPLER AT 23 WEEKS GESTATION**

**Christina K.H. Yu, Aris T. Papageorgiou, Mauro Parra, Ricardo Palma Dias,
Kypros H. Nicolaides** for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening
Group*

* Project coordinators

Lewisham University Hospital, Lewisham: E Surerus, M Santorum, R Bindra

Queen Elizabeth Hospital, Woolwich: A Boli, Ch Tripsanas, C Leitch

King's College Hospital, London: S Watkinson, A M Cacho

King George Hospital, Essex: G Pandis, S Akmal, E Osei

Basildon Hospital, Essex: J Parminter

Harold Wood Hospital, Essex: A Moakes, C Otigbah

Queen Mary's Hospital, Sidcup: S Preston, A Morgan, A Abbas

Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul,

Brazil: Prof. J Magalhães, M Fonseca, E Brietzke

Hospital Clinico Universidad de Chile, Santiago: R Silva, H Muñoz, D Pedraza

Johannesburg General Hospital, Monument Park, Pretoria, South Africa: I Erasmus

Data monitoring group: Mr Christoph Lees, Prof. Gordon Smith, Department of
Obstetrics and Gynecology, Cambridge University, The Rosie Hospital, Cambridge, UK

SUMMARY

Background: Pre-eclampsia, which is a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality, is thought to be due to impaired perfusion of the placenta. There is contradictory evidence that the administration of low dose aspirin may provide effective prophylaxis against the subsequent development of pre-eclampsia. In this study we test the hypothesis that in women identified as being at high-risk for pre-eclampsia, because of impaired flow in the uterine arteries, the prophylactic use of low dose aspirin from 23 weeks of gestation can reduce the incidence of pre-eclampsia.

Methods: We used colour Doppler to measure the flow in the uterine arteries in 19,950 singleton pregnancies at 22-24 weeks of gestation. Those with increased impedance were recruited into a randomised study of aspirin 150mg per day or placebo. We compared the two groups for the incidence of pre-eclampsia and the other consequences of impaired placentation.

Findings: The screening study identified 844 women (4.2%) as being at high risk of uteroplacental insufficiency. After exclusion and refusal, 560 women were randomly allocated to aspirin 150mg or placebo per day until 36 weeks gestation. There were no significant differences between the aspirin and placebo groups in either the incidence of pre-eclampsia (18% vs 19%, $p=0.6$) or pre-eclampsia requiring delivery below 34 weeks (6% vs 8%, $p=0.36$). Furthermore, the administration of aspirin did not significantly alter the incidence of preterm delivery (24% vs 27%, $p=0.46$), birth weight below the 5th centile (22% vs 24%, $p=0.4$), perinatal death (3% vs 1%, $p=0.33$) or placental abruption (4% vs 2%; $p=0.12$).

Interpretation: In pregnancies with impaired placentation, as demonstrated by increased impedance to flow in the uterine arteries, the daily administration of 150mg of aspirin after 23 weeks of gestation does not prevent the subsequent development of pre-eclampsia.

Introduction

Pre-eclampsia is a disease that complicates about 5% of pregnancies and is a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality¹. Essential prerequisites for the prevention of the disease are firstly, the availability of a reliable screening test and secondly, an intervention to correct the underlying pathology².

Pre-eclampsia is thought to be the consequence of circulatory maladaptation, characterised by defective trophoblastic invasion and an inadequate maternal vascular response to placentation³. The uteroplacental circulation remains in a state of high resistance, which causes generalised endothelial cell injury^{4,5,6}. The disease is characterised by reduced endothelial production of prostacyclin and increased production of thromboxane A2 by platelets. Prostacyclin is a vasodilator, an inhibitor of platelet aggregation and an inhibitor of uterine contractility. Thromboxane is a vasoconstrictor and promotes platelet aggregation. The enzyme cyclo-oxygenase, which plays a central role in the production of both prostacyclin and thromboxane A2 can be inhibited by aspirin. However, the oral administration of low-dose aspirin may prevent or delay the onset of pre-eclampsia by altering the prostacyclin to thromboxane A2 ratio in placental tissues by selectively inhibiting cyclo-oxygenase activity in platelets but not in the vascular endothelium^{7,8}.

Several randomised studies have examined the potential value of low-dose aspirin, in women considered to be at high-risk of developing pre-eclampsia, in preventing this pregnancy complication. A recent meta-analysis on the use of aspirin in 39 studies, on a total of 30,000 pregnancies, has reported that the prophylactic use of aspirin is associated with a moderate reduction in the incidence of pre-eclampsia⁹. However, the studies varied substantially in entry criteria, in terms of clinical risks, the dose of aspirin and gestational age at entry.

Extensive studies in the last 15 years have demonstrated that Doppler ultrasound study of the uterine arteries provides effective screening in identifying women at high risk of developing pre-eclampsia¹⁰. In a recent study involving transvaginal Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks of gestation in 8,000 pregnancies, we found that in women with an increased mean pulsatility index (PI) there is a six-fold increase in the likelihood of subsequent development of pre-eclampsia¹¹.

The aim of this study was to establish whether a prophylactic intervention with low dose aspirin reduces the risk of pre-eclampsia in women defined as high-risk by abnormal uterine artery Doppler.

Methods

All women with singleton pregnancies attending routine ultrasound examination at 22-24 weeks were offered transvaginal colour Doppler examination of the uterine arteries for measurement of the mean PI and identification of an early diastolic notch in the waveform, as previously described¹¹. The study period was from January 2001 to July 2002. The participating hospitals were Basildon Hospital, Basildon; Greenwich

Hospital, London; Harold Wood Hospital, Essex; King George Hospital, Essex; King's College Hospital, London; Queen Mary's Hospital, Sidcup; University Hospital of Lewisham, London; Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil; Hospital Clinico Universidad de Chile, Santiago, Chile; Johannesburg General Hospital, Pretorio, South Africa. The study was approved by the Multi-Center Research Ethics Committee, Medicine Control Agency, as well as the local ethics committees of the individual hospitals.

Quality control of screening, handling of data and verifications of adherence to protocols at the different centres was performed on a regular basis by the trial coordinators. Sonographers who performed the Doppler studies had received the Certificate of Competence in Doppler of the Fetal Medicine Foundation.

Participants

Women with mean PI above 1.6, which was the 95th centile in our previous screening study¹¹, were offered the option of participating in the trial and those agreeing gave written consent. Exclusion criteria were: pre-existing hypertensive, renal or cardiovascular disease, diabetes mellitus, bleeding disorders, systemic lupus erythematosus, peptic ulceration, hypersensitivity to aspirin, and the finding at the 23-weeks scan of a fetal abnormality or fetal growth restriction.

Interventions

Study participants were randomly allocated to either 150 mg aspirin daily or identical placebo tablets, containing lactose (Penn Pharmaceuticals Ltd, Tredegar,

Gwent, UK). Computer generated random number lists, in blocks of ten, were created by Penn Pharmaceuticals Ltd and the appropriately numbered drug was dispensed by each hospital pharmacy. Each bottle contained 12 weeks supply (84 tablets) and was labelled "Aspirin Study". Strict instructions were given to the women, both verbally and in writing, to swallow the tablets whole and to avoid aspirin-containing compounds and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. The general practitioners of the patients were informed in writing about their participation in the study and their hospital notes were marked with a sticker labelled "Aspirin Trial". Follow-up visits, for measurement of blood pressure, urinalysis for proteinuria and ultrasound assessment of fetal growth, were carried out at 28, 32 and 36 weeks. Compliance was checked by random tablet counting at these follow-up appointments and by telephone calls on a regular basis by the trial co-ordinators. All investigators, participants and clinicians were not aware of the treatment groups.

Outcome measures

The primary outcome measure was pre-eclampsia, as defined by the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy¹². This requires two recordings of diastolic blood pressure of 90mmHg or higher at least 4 hours apart or one recording of diastolic blood pressure of at least 120mm Hg, in a previously normotensive women, and urine protein excretion of at least 300mg in 24 hours or two readings of 2+ or higher on dipstick analysis of midstream or catheter urine specimens if no 24 hour collection is available.

Secondary outcome measures included fetal growth restriction (birth weight below the 5th centile for gestational age)¹³, preterm delivery (before 37 weeks of

gestation) and early preterm delivery (before 34 weeks), stillbirth or neonatal death, neonatal intensive care unit admission, placental abruption (clinical diagnosis of antepartum haemorrhage and abdominal pain associated with the finding of retroplacental clot at delivery), post-partum haemorrhage (more than 500 ml) and haemorrhage requiring blood transfusion.

All outcomes were determined before the randomization code of the trial was broken.

Sample size calculations and statistical analysis

The sample size calculation was based on a reduction in the incidence of pre-eclampsia from 20% in the placebo group to 10% in the aspirin group, with a power of 90%. To detect this difference at a significance level of 5%, we needed to recruit 560 patients. Assuming that 75% of eligible patients would accept randomisation, we would need to identify 750 women at risk. We estimated that 15, 000 women would need to be screened, with an expected 5% incidence of uterine artery mean PI above 1.6.

Interim analysis was prospectively planned and performed by the data monitoring committee, which was independent to the trial organisers, after randomisation of 280 patients. This was done to judge the progress of the trial and to ensure that the stopping rules had not been met. These included significant maternal or perinatal morbidity and mortality.

Baseline data for the aspirin and placebo groups were summarised by the median and inter-quartile range (IQR) and comparisons between groups were made

using the Mann-Whitney U test. Univariate comparisons of dichotomous data were made using the Chi² or Fisher's exact test as appropriate. The p values for all hypothesis tests were two-sided and statistical significance was set at p<0.05. The risk of adverse outcome comparing aspirin with reference to placebo was quantified by the odds ratio and 95% confidence interval. Multivariate analysis was performed using logistic regression analysis. The goodness of fit of logistic regression models was assessed using the Hosmer and Lemeshow test¹⁴. Sub-group analysis was performed using interaction terms between aspirin and the other maternal covariates in the multivariate logistic regression model. The statistical significance of interaction terms was assessed using the likelihood ratio test and significance of interactions was assumed at p<0.01 due to the large number of comparisons made. In addition, the risk of pre-eclampsia was assessed using time to event analysis in order to detect interactions between aspirin use and gestational age. Gestational age in days was used as the time scale, a diagnosis of pre-eclampsia was defined as the event and delivery without a diagnosis of pre-eclampsia was treated as censored. Data were plotted as one minus the survivor function as recommended¹⁵ and univariate statistical comparisons were made using the log-rank test. An interaction between any effect of aspirin and gestational age was tested using the global test of Grambsch and Therneau¹⁶. All statistical analyses were performed using the Stata software package (Stata Corporation, Texas, USA), version 7.0.

Results

Doppler screening was performed in 19,950 women, the uterine artery mean PI was above 1.6 in 844 (4.2%), but 77 of these were not eligible for entry to the trial (29 were already on low dose aspirin, 25 were on antihypertensive drugs, 10 had fetuses

with early onset growth restriction and 5 had fetuses with a structural abnormality, 5 were allergic to aspirin and 3 had a possible bleeding disorder) and 207 did not agree to take part in the randomised study (Figure 1). The remaining 560 agreed to randomisation. Six women were lost to follow-up, as they had moved away to another country, two in the placebo group and four in the aspirin group ($p=0.69$). These cases were excluded from the analysis and all further analyses were performed on the basis of intention to treat.

There were no systematic differences in the baseline characteristics between the two groups (Table 1). The percentage tablets taken (median, (IQR)) were 95 (80-100) for the placebo group and 95 (80-100) for the aspirin group ($P=0.90$). Of the participants, four were subsequently prescribed aspirin by their obstetrician, fifty changed their minds about participation in the trial and withdrew, two stopped their medication after 3 days due to epigastric pain (1 in aspirin group, 1 in placebo group) and one took aspirin-like medication for 6 days during the trial period.

The cumulative probability of pre-eclampsia is plotted against gestational age in Figure 2. There was no difference in the incidence of pre-eclampsia between the aspirin and placebo treated groups across the range of gestation. All further statistical analysis of outcomes was performed using logistic regression.

There were no significant differences between the aspirin and placebo groups in either the incidence of pre-eclampsia or any of the secondary outcomes (Table 2). Comparison between aspirin and placebo was essentially unaltered by adjusting for all the maternal covariates although there was a trend towards a lower risk of neonatal intensive care admission in the aspirin group. However, this should be interpreted with

caution since it was not a primary outcome and, given a P value of 0.04, is likely to reflect the large number of statistical comparisons performed. There were 11 perinatal deaths in total, and these are described in Table 3. One woman had a hysterectomy in the aspirin group due to postpartum haemorrhage. The goodness of fit of all multivariate logistic models was satisfactory (all $p > 0.05$). There were no statistically significant interactions between aspirin and any of the maternal covariates (or compliance) and the risk of pre-eclampsia (all $p > 0.01$).

Discussion

The findings of this multicentre randomized study demonstrate that in pregnancies with impaired placentation, as demonstrated by increased impedance to flow in the uterine arteries, the daily administration of 150mg of aspirin after 23 weeks of gestation does not prevent the subsequent development of pre-eclampsia. In addition, the administration of aspirin did not significantly alter the incidence of preterm delivery or other pregnancy complications thought to be associated with impaired placentation, such as fetal growth restriction, perinatal death or placental abruption.

The method of selecting our high-risk group was color Doppler assessment of the uterine arteries and demonstration of increased mean PI. The very high incidence of pregnancy complications in the screen positive group, including pre-eclampsia in 18% of cases and fetal growth restriction in 23%, confirms the reliability of uterine artery Doppler in diagnosing impaired placentation and the findings are compatible with those of our previous screening study¹¹. This high positive predictive value compares favorably with that of a history of a previous affected pregnancy, which was the method of selecting the high-risk group in most previous randomized studies of aspirin. Thus, the mean

incidence of pre-eclampsia and fetal growth restriction in the meta-analysis of 32 studies on the use of aspirin was 7% and 8% respectively⁹.

There are five previous randomized studies on the use of low dose aspirin in high-risk women identified by abnormal second trimester uterine artery Doppler¹⁷ (Table 4). In two of the studies randomization was undertaken after the first screening test but three of the studies were carried out in two stages. McParland et al, used Doppler to examine the uterine arteries in 1226 nulliparous women at 16-20 weeks and the use of aspirin in those with persistent high impedance to flow at 24 weeks was associated with a 10-fold reduction in the incidence of pre-eclampsia¹⁸. In contrast, all other studies found no significant difference between the aspirin and placebo groups.

In our study we chose to use 150 mg of aspirin because previous studies suggested that this may be the lowest dose necessary to reduce the incidence of pre-eclampsia. Thus, studies using 60-75mg daily have consistently failed to show any benefit, whereas those using 150mg have demonstrated some benefit²³. In terms of safety, a previous meta-analysis of studies using 150mg on a total 322 patients has shown no significant increase in the incidence of haemorrhagic complications, such as abruption²⁴.

In pregnancy the uteroplacental vascular adaptation is dependent on the invasion of spiral arteries by trophoblasts. The first wave of trophoblastic invasion involves the decidual portion of the spiral arteries and starts at 8 weeks of gestation, whereas the second wave involves the myometrial segments and occurs at 14-24 weeks²⁵. Failure of trophoblastic invasion and consequent under perfusion of the placenta leads to the release of hormonal factors into the maternal circulation. These placental factors cause

endothelial dysfunction which may be the underlying mechanism for the subsequent development of the clinical syndrome of hypertension and proteinuria²⁶. Our finding that low dose aspirin cannot disrupt this process may be a mere consequence of the relatively late gestation at which we attempted treatment. We have previously shown that screening for pre-eclampsia by uterine artery Doppler is possible from at least 11 weeks of gestation²⁷, and there is some evidence that the administration of low dose aspirin to women with abnormal flow at this early gestation may provide effective prophylaxis against pre-eclampsia²⁸. Consequently, the contradictory findings of studies examining the effectiveness of low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia may be due to differences in the gestation at which this treatment is initiated⁸.

Contributors

CKH Yu and AT Papageorghiou contributed equally to this work. CKH Yu was responsible for the recruitment of the patients in the U.K., co-ordinating all the centers involved and the collection of pregnancy outcomes of all screened patients. AT Papageorghiou was responsible for the application of the MREC, approvals from ethic committee of all hospitals, the Medicine Control Agency approval and the design of the protocol. Gordon Smith performed the data analysis and the interpretation of the results. R Palma Dias and M Parra were responsible for the recruitment of patients in Brazil and Chile. KH Nicolaides had the overall supervision of the study. All authors contributed to the writing of the manuscript.

Acknowledgement:

We thank Mr Christoph Lees and Professor Gordon Smith for their help as the data monitoring committee. The study was supported by the Fetal Medicine Foundation (UK Registered Charity number: 1037116).

References

1. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):533-8.
2. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357(9251):209-15.
3. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(8):669-74.
4. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23(5):359-72.
5. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2):718-22.
6. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1359-75.
7. Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of pre-eclampsia. *Sem in Perinatology* 1990;14(2):152-170.
8. Dekker GA and Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction: Rationale, mechanism, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):214-227.
9. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *Br Med Journal* 2001;322(7282):329-33.

10. Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12 (2): 78-88.
11. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G and Nicolaides KN. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5):441-9.
12. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(4):892-8.
13. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15(1):45-52.
14. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: *John Wiley & Sons*, 1989.
15. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359(9318):1686-9.
16. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515-26.
17. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1):861-6.
18. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335(8705): 1552-5.

19. Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook C-M, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):74-8
20. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(7):625-9.
21. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E, Ranta T. Effect of low-dose aspirin on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries- a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *Eup J Ultrasound* 1997;(5):17-30.
22. Harrington K, Kurdis W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):13-8.
23. Schiff E, Mashiach S. Low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28(3-4):153-6.
24. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CRJ, Cutter GR & Cliver SP. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85(6):1055-8.
25. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4 (4):387-413.
26. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KN. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric

- dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003 In press.
27. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KN. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):583-6.
28. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109(2):161-7.

TABLE 1

TABLE 2

TABLE 3

TABLE 4

FIGURE 1

FIGURE 2

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DO USO DA ASPIRINA EM BAIXA DOSE NA
PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا EM GESTANTES COM DOPPLER DAS
ARTÉRIAS UTERINAS ALTERADO COM 23 SEMANAS DE GESTAÇÃO**

RESUMO

Objetivo: Acredita-se que a pré-eclâmpsia, uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal, tem como um de seus fatores causais a perfusão inadequada da placenta. Existem evidências contraditórias quanto ao efeito profilático do uso de aspirina em baixas doses no desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia. Neste estudo testamos a hipótese de que em gestantes identificadas como sendo de risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia devido a fluxo sangüíneo reduzido nas artérias uterinas, o uso profilático da aspirina em baixas doses a partir de 23 semanas de gestação possa reduzir a incidência de pré-eclâmpsia.

Métodos: Utilizamos Doppler colorido e pulsado para avaliar o fluxo nas artérias uterinas em 19.950 gestantes com fetos únicos entre 22 e 24 semanas de gestação. As gestantes exibindo impedância elevada foram recrutadas para um estudo randomizado utilizando 150 mg de aspirina por dia ou placebo. Comparamos os dois grupos quanto à incidência de pré-eclâmpsia e de outras conseqüências da má-perfusão da placenta.

Resultados: O estudo de rastreamento identificou 844 gestantes (4,2%) como sendo de risco elevado para insuficiência útero-placentária. Depois de exclusões e recusas, 560 gestantes foram randomizadas aleatoriamente para usar 150 mg de aspirina por dia ou placebo até 36 semanas de gestação. Não houve diferenças significativas entre os grupos da aspirina e placebo na incidência de pré-eclâmpsia (18% x 19%, $p=0,6$) ou de

pré-eclâmpsia necessitando interrupção da gestação antes de 36 semanas (6% x 8%, $p=0,36$). Além disso, o uso da aspirina não alterou significativamente a incidência de parto pré-termo (24% x 27%, $p=0,46$), peso ao nascer abaixo do percentil 5 (22% x 24%, $P=0,4$), morte perinatal (3% x 1%, $P= 0,33$) ou descolamento prematuro da placenta (4% vs. 2%, $P= 0,12$).

Conclusão: Em gestações com placentação inadequada, selecionadas através do aumento da impedância ao fluxo nas artérias uterinas, o uso diário de 150 mg de aspirina depois de 23 semanas de gestação não previne o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia é uma doença que complica cerca de 5% das gestações e é a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal e materna ¹. Pré-requisitos essenciais para a prevenção dessa doença são: (1) a disponibilidade de um teste de rastreamento confiável e (2) uma intervenção capaz de corrigir a patologia subjacente ².

Acredita-se ser a pré-eclâmpsia uma consequência da má adaptação circulatória, caracterizada pela invasão trofoblástica deficiente e por uma resposta vascular materna inadequada à implantação ³. A circulação útero-placentária permanece em um estado de alta resistência, o que causa dano generalizado nas células endoteliais ⁴⁻⁶. A doença é caracterizada pela redução da produção endotelial da prostaciclina e aumento da produção do tromboxano A2 pelas plaquetas. A prostaciclina é um vasodilatador, um inibidor da agregação plaquetária e um inibidor da contratilidade uterina. O tromboxano é um vasoconstritor e um promotor da agregação plaquetária. A

enzima ciclo-oxigenase, que tem papel central na produção de ambos, prostaciclina e tromboxano A2, pode ser inibida pela aspirina. O uso oral de baixas doses de aspirina pode prevenir ou retardar o estabelecimento da pré-eclâmpsia por alterar a razão entre prostaciclina e tromboxano A2 no tecido placentário através da inibição seletiva da atividade da ciclo-oxigenase nas plaquetas e não no endotélio vascular ^{7,8}.

Vários estudos randomizados examinaram o valor potencial da aspirina em baixa dosagem em gestantes consideradas de alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia como método de prevenir essa complicação na gestação. Uma meta-análise recente sobre o uso da aspirina em 39 estudos, envolvendo um total de 30.000 gestantes, concluiu que o uso profilático da aspirina está associado com uma redução moderada na incidência de pré-eclâmpsia ⁹. Entretanto, os estudos variaram substancialmente em critérios de seleção, em termos dos riscos clínicos de base, na dose de aspirina utilizada e na idade gestacional do início do seu uso.

Vários estudos nos últimos 15 anos demonstraram que o estudo Doppler das artérias uterinas propicia rastreamento efetivo de gestantes com risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia ¹⁰. Em um estudo recente envolvendo o uso do Doppler por via transvaginal para a avaliação das artérias uterinas com 23 semanas de gestação em 8000 pacientes, determinamos que gestantes com índice de pulsatilidade (IP) elevado têm um aumento de seis vezes na probabilidade de desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia ¹¹.

O objetivo do presente estudo foi estabelecer se uma intervenção profilática com baixa dosagem de aspirina reduz os riscos de pré-eclâmpsia em gestantes definidas como de alto risco devido ao resultado anormal do Doppler das artérias uterinas.

MÉTODOS

Foi oferecido a todas gestantes com feto único a realização de exame de ultrassom Doppler colorido e pulsado das artérias uterinas por via transvaginal para a medida da média do índice de pulsatilidade (IP) e para a identificação de incisura protodiastólica no formato de onda do Doppler espectral, como já descrito em estudo observacional anterior¹¹. O período do estudo foi de janeiro de 2001 a julho de 2002. Os hospitais participantes foram o Hospital Basildon, Basildon, Inglaterra; Hospital Greenwich, Londres, Inglaterra; Hospital Harold Wood, Romford, Inglaterra; Hospital King George, Ilford, Inglaterra; Hospital King's College, Londres, Inglaterra; Hospital Queen Mary, Sidcup, Inglaterra; Hospital Universitário de Lewisham, Londres, Inglaterra; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; Hospital Clínico da Universidade do Chile, Santiago, Chile; e Hospital Geral de Johannesburg, Pretória, África do Sul. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética para pesquisas multicêntricas da agência de controle em medicina do Reino Unido e pelos comitês de ética locais de cada hospital.

Controle de qualidade do rastreamento, organização dos dados e verificação da aderência ao protocolo nos diferentes centros foi regularmente realizado pelos coordenadores do estudo. Os ultra-sonografistas que realizaram os estudos Doppler receberam o Certificado de Competência em Doppler da Fetal Medicine Foundation, Londres.

Participantes

Gestantes com a média do IP acima de 1,6, que foi o percentil 95 em nosso estudo anterior de rastreamento¹¹, foram convidadas a participar do estudo e aquelas que aceitaram deram consentimento por escrito. Critérios de exclusão foram: hipertensão pré-existente, doença renal ou cardiovascular, diabetes mélico, distúrbios hemorrágicos, lúpus eritematoso sistêmico, úlcera péptica, hipersensibilidade à aspirina, e presença de malformações fetais ou de restrição do crescimento fetal no exame de 23 semanas.

Intervenções

As participantes do estudo foram aleatoriamente randomizadas para o uso diário de 150 mg de aspirina ou para o uso de comprimidos idênticos de placebo contendo lactose (Penn Pharmaceuticals Ltd., Tredegar, Reino Unido). Listas de números aleatórios em blocos de dez foram gerados por computador na Penn Pharmaceuticals e a droga apropriadamente numerada era então liberada por cada hospital. Cada pote continha suprimento para 12 semanas (84 comprimidos) e era etiquetada como “Estudo da Aspirina”. Foram dadas instruções rígidas para as gestantes, tanto verbalmente quanto por escrito, para engolir os comprimidos inteiros e evitar medicamentos contendo aspirina e outras drogas como anti-inflamatórios não-esteróide. Os médicos das pacientes foram notificados por escrito sobre sua participação no estudo e sua carteira pré-natal recebia um adesivo dizendo “Estudo da Aspirina”. Consultas de seguimento para a medida da pressão arterial, análise da urina para proteinúria e ultrassom para a avaliação do crescimento fetal, foram realizadas com 28, 32 e 36 semanas de idade gestacional. A adesão ao tratamento era verificada através da contagem dos

comprimidos nas consultas e por contato regulares por telefone pelos coordenadores do estudo. Todos os investigadores, participantes e médicos envolvidos eram cegos para o tratamento recebido.

Medidas de desfecho

A medida de desfecho principal foi o diagnóstico de pré-eclâmpsia, como definido pela Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gestação¹². Esta definição requer pressão sanguínea diastólica maior ou igual a 90 mmHg em duas medidas com pelo menos 4 horas de diferença em uma gestante previamente normotensa, acompanhada de proteinúria de 300 ou mais miligramas em 24 horas, ou uma relação proteína / creatinina $\geq 0,5$ ou pelo menos duas cruces em um teste de fita reagente em amostra de urina obtida por jato médio ou por cateterização se não houver disponibilidade de coleta de urina de 24 horas.

Medidas de desfecho secundárias incluíram restrição do crescimento fetal (peso ao nascimento abaixo do percentil 5 para a idade gestacional)¹³, nascimento pré-termo (antes de 37 semanas completas de gestação) e prematuridade grave (nascimento antes de 34 semanas), morte intra-útero ou neonatal, admissão na unidade de tratamento intensivo neonatal, descolamento prematuro da placenta (diagnóstico clínico de hemorragia anteparto acompanhada de dor abdominal, associada com o achado de coágulo retroplacentário após o nascimento), hemorragia pós-parto (>500 ml) e hemorragia necessitando de transfusão sanguínea.

Todos os desfechos foram aferidos antes da quebra do código de randomização do estudo.

Cálculo do Tamanho da Amostra e Análise Estatística

Os cálculos do tamanho da amostra foram baseados em uma redução na incidência de pré-eclâmpsia de 20% no grupo placebo para 10% no grupo da aspirina, com um poder estatístico de 90%. Para detectar esta diferença com um nível de significância de 5%, nós precisávamos recrutar 560 pacientes. Presumindo que 75% das pacientes elegíveis aceitariam participar do estudo randomizado, precisaríamos identificar 750 gestantes de risco. Estimamos que 15000 gestantes precisariam ser rastreadas, com uma incidência esperada de 5% de IP das artérias uterinas acima de 1,6.

Análise de ínterim foi prospectivamente planejada e realizada pelo comitê de monitoramento de dados depois da randomização de 280 pacientes. Isto foi feito para avaliar o progresso do estudo e para assegurar que as regras de interrupção não haviam sido atingidas. Estas regras incluíam desfechos de mortalidade e morbidade materna e perinatal significativas.

As características das populações dos grupos da aspirina e do placebo ao entrar no estudo foram sumarizados pela mediana e pelo intervalo interquartil (IIQ). Comparações entre os grupos foram feitas usando o teste U de Mann - Whitney. Comparações uni-variadas dos dados dicotômicos foram feitas usando o qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. Os valores p para todas as hipóteses eram bi-caudados e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Os riscos para desfechos adversos comparando-se aspirina com placebo foram quantificados pela

razão de chances (*odds ratio*) e seu intervalo de confiança de 95%. Análise multivariada foi realizada utilizando análise de regressão logística. A validade da utilização de modelos de regressão logística foi avaliada através dos testes de Hosmer e Lemeshow¹⁴. Análise de subgrupos foi feita usando termos de interação entre aspirina e outras covariáveis maternas no modelo de regressão logística multivariada. A significância estatística dos termos de interação foram avaliadas utilizando-se o teste da razão de verossimelhança (*likelihood ratio*) e a significância das interações foi determinada como $p < 0,01$ devido ao grande número de comparações feitas. Além disso, o risco para pré-eclâmpsia foi avaliado pelo uso da análise de tempo para o evento, visando detectar interações entre o uso de aspirina e a idade gestacional. A idade gestacional em dias foi usada como escala de tempo, o diagnóstico da pré-eclâmpsia foi definido como evento de interesse e o nascimento na ausência do diagnóstico de pré-eclâmpsia foi tratado como censurado. Os dados foram plotados como um menos a função dos sobreviventes, como recomendado¹⁵. Comparações estatísticas univariadas foram feitas utilizando o teste de *log rank*. Uma interação entre qualquer efeito da aspirina e a idade gestacional foi testada usando o teste global de Grambsch e Therneau¹⁶. Todas as análises estatísticas foram feitas usando o pacote estatístico Stata (Stata Corporation, College Station, TX, USA), versão 7.0.

RESULTADOS

O rastreamento com Doppler foi realizado em 19950 gestantes e a média do IP nas artérias uterinas ficou acima de 1,6 em 844 (4,2%) delas. Setenta e sete dessas mulheres não foram elegíveis para participar do estudo (29 já usavam aspirina em baixa dosagem, 25 usavam drogas anti-hipertensivas, 10 tinham restrição do crescimento fetal de estabelecimento precoce, em 5 pacientes foi encontrada malformação estrutural

do feto, 5 eram alérgicas a aspirina e 3 tinham distúrbios hemorrágicos) e 207 não concordaram em participar do estudo randomizado (Figura 1). As 560 mulheres restantes concordaram com a randomização. Foram perdidos seguimentos de seis mulheres pois estas mudaram-se para outro país, 2 no grupo do placebo e 4 no grupo da aspirina ($p = 0,69$). Estes casos foram excluídos da análise e todas as outras análises foram realizadas por intenção de tratamento.

Não houve diferenças sistemáticas nas características iniciais entre os dois grupos (Tabela 1). A porcentagem de comprimidos ingeridos (média, (IIQ)) foi de 95 (80-100) para o grupo do placebo e 95 (80-100) para o grupo da aspirina ($p = 0,90$). Do total das participantes, quatro subseqüentemente iniciaram o uso de aspirina por prescrição de seu obstetra, 50 mudaram de opinião sobre a participação no estudo e foram retiradas. Duas pararam com o uso do medicamento depois de 3 dias alegando dor epigástrica (uma no grupo da aspirina e uma no grupo do placebo) e uma usou droga similar à aspirina por 6 dias durante o período do estudo.

A probabilidade cumulativa de pré-eclâmpsia foi plotada contra a idade gestacional na figura 2. Não houve diferença na incidência de pré-eclâmpsia entre os grupos tratados com aspirina ou placebo durante todo o período de duração da gestação. Todas as demais análises estatísticas dos desfechos foram realizadas usando a regressão logística.

Não houve diferenças significativas entre os grupos da aspirina e placebo tanto na incidência de pré-eclâmpsia quanto em qualquer desfecho secundário (Tabela 2). Comparações entre a aspirina e o placebo ficaram essencialmente inalteradas pelo ajuste para todas as covariáveis maternas, ainda que tenha havido uma tendência de

menor risco de internação neonatal no grupo da aspirina. Entretanto, esta observação deve ser interpretada com cautela, já que esse não era um desfecho primário e, dado o valor p de 0,04, é provável que o achado reflita apenas o grande número de comparações estatísticas realizadas. Houve 11 mortes perinatais durante o estudo e estas estão descritas na tabela 3. Uma paciente necessitou histerectomia no grupo da aspirina devido a hemorragia pós-parto. A análise da adequação da utilização de todos os modelos logísticos multivariados foi satisfatória (todas com $p > 0,05$). Não houve interações estatisticamente significativas entre aspirina e qualquer das covariáveis maternas (ou adesão ao tratamento) e o risco de pré-eclâmpsia (todas com $p > 0,01$).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo randomizado multicêntrico demonstram que em gestações com placentação inadequada, detectadas pelo aumento da impedância ao fluxo nas artérias uterinas, o uso diário de 150 mg de aspirina depois das 23 semanas de gestação não previne o desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia. Além disso, o uso da aspirina não alterou significativamente a incidência de parto pré-termo ou de outras complicações da gestação que se pensava estarem associadas com a placentação inadequada, como restrição do crescimento fetal, morte perinatal ou descolamento prematuro da placenta.

O método de seleção do grupo de risco aumentado foi a utilização do Doppler colorido e pulsado na avaliação das artérias uterinas, demonstrando do aumento da média dos índices de pulsatilidade. A alta taxa de incidência de complicações nas gestações do grupo com rastreamento positivo, incluindo pré-eclâmpsia em 18% e restrição do crescimento fetal em 23% dos casos, confirma a confiabilidade do Doppler

das artérias uterinas no diagnóstico da placentação inadequada, sendo os achados compatíveis com aqueles do nosso estudo anterior¹¹. Este valor preditivo positivo elevado compara-se favoravelmente com variáveis como história de gestação previamente afetada, que foi o método de seleção do grupo de risco na maioria dos estudos randomizados anteriores com aspirina. Desta forma, a média da incidência de pré-eclâmpsia e de restrição do crescimento fetal na meta-análise de 32 estudos sobre o uso da aspirina foi 7% e 8%, respectivamente⁹.

Existem 5 estudos randomizados anteriores sobre o uso de aspirina em baixa dosagem em gestantes identificadas como de alto risco pelo Doppler das artérias uterinas alterado no segundo trimestre¹⁷ (Tabela 4). Em dois desses estudos a randomização foi feita após um único teste de rastreamento, mas três dos estudos foram realizados em dois estágios. McParland e colaboradores usaram Doppler para examinar as artérias uterinas em 1226 mulheres nulíparas entre 16 e 20 semanas e o uso da aspirina naquelas com impedância ao fluxo persistentemente elevada com 24 semanas foi associado com uma redução de 10 vezes na incidência de pré-eclâmpsia¹⁸. Em contraste, todos os outros estudos não encontraram diferença significativa entre os grupos que utilizaram aspirina e placebo.

No presente estudo optamos por usar 150 mg de aspirina porque estudos anteriores sugeriram que esta poderia ser a menor dose necessária para reduzir a incidência de pré-eclâmpsia. Realmente, estudos usando 60-75 mg de aspirina por dia consistentemente deixaram de mostrar qualquer benefício, enquanto aqueles usando 150 mg demonstraram algum benefício²³. Em termos de segurança, uma meta-análise anterior a respeito do uso de 150 mg de aspirina num total de 322 pacientes não

mostrou aumento significativo na incidência de complicações hemorrágicas como descolamento prematuro de placenta ²⁴.

Na gestação a adaptação vascular útero-placentária é dependente da invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto. A primeira onda de invasão trofoblástica envolve a porção decidual das artérias espiraladas e começa com 8 semanas de gestação, enquanto, a segunda onda envolve os segmentos miometriais e ocorre entre 14 e 24 semanas ²⁵. Invasão trofoblástica deficiente e a conseqüente má perfusão da placenta leva a liberação de fatores hormonais na circulação materna. Estes fatores placentários causam disfunção endotelial, a qual pode ser o mecanismo subjacente para o desenvolvimento subseqüente da síndrome clínica da hipertensão e proteinúria ²⁶. Nossos achados de que a aspirina em baixa dosagem não consegue interromper este processo pode ser mera conseqüência da idade gestacional relativamente tardia na qual instituímos o tratamento. Já demonstramos anteriormente que o rastreamento da pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas é possível a partir de pelo menos 11 semanas de gestação ²⁷, existindo alguma evidência de que o uso de aspirina em baixa dosagem em gestantes com fluxo anormal nesse período precoce da gestação pode obter efeito profilático contra a pré-eclâmpsia ²⁸. Conseqüentemente, os achados contraditórios dos estudos que avaliaram a efetividade do uso de aspirina de baixa dosagem na prevenção da pré-eclâmpsia pode ser devido a diferenças na idade gestacional na qual o tratamento é iniciado ⁸.

Contribuições

CKH Yu e AT Papageorghiou contribuíram igualmente para a realização deste estudo. CKH Yu foi a responsável pela coordenação do recrutamento de pacientes no Reino Unido, coordenando também a aferição dos desfechos da gestação. AT Papageorghiou foi o responsável pela aprovação do estudo nos comitês de ética e pelo desenho do protocolo. Gordon Smith realizou a análise dos dados e a interpretação dos resultados. R Palma Dias e M Parra foram os responsáveis pelo recrutamento das pacientes no Brasil e no Chile, coordenando os respectivos centros. KH Nicolaidis respondeu pela supervisão geral do estudo. Todos os autores contribuíram para a redação do manuscrito.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Cristoph Lees e ao Professor Gordon Smith por sua participação no comitê de monitoramento dos dados.

Este estudo foi patrocinado pela *Fetal Medicine Foundation* (Londres).

Referências

1. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):533-8.
2. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357(9251):209-15.
3. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(8):669-74.
4. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23(5):359-72.
5. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2):718-22.
6. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1359-75.
7. Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of pre-eclampsia. *Sem in Perinatology* 1990;14(2):152-170.
8. Dekker GA and Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction: Rationale, mechanism, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1 Pt 1):214-227.
9. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *Br Med Journal* 2001;322(7282):329-33.
10. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaidis KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12 (2): 78-88.

11. Papageorgiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G and Nicolaides KN. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5):441-9.
12. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(4):892-8.
13. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24-42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15(1):45-52.
14. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: *John Wiley & Sons*, 1989.
15. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359(9318):1686-9.
16. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515-26.
17. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1):861-6.
18. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335(8705): 1552-5.
19. Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook C-M, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):74-8

20. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(7):625-9.
21. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Niemi K, Nyman R, Kujansuu E, Ranta T. Effect of low-dose aspirin on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries- a prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *Eup J Ultrasound* 1997;(5):17-30.
22. Harrington K, Kurdis W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):13-8.
23. Schiff E, Mashiach S. Low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28(3-4):153-6.
24. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CRJ, Cutter GR & Cliver SP. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85(6):1055-8.
25. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4 (4):387-413.
26. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KN. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003 In press.

27. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KN. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):583-6.
28. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109(2):161-7.

TABLE 1

TABLE 2

TABLE 3

TABLE 4

FIGURE 1

FIGURE 2

Anexos do Projeto

1 – Folheto explicativo sobre PE / RCF e o estudo

2 – Termo de consentimento pós-informação

3 – Ficha de coleta de dados (ingresso no estudo)

4 – Ficha de coleta de dados (seguimento)

ANEXO 1
Folheto Explicativo
Pré-Eclâmpsia e Restrição do Crescimento Fetal

A placenta é responsável pela chegada de alimento e oxigênio para o bebê quando ele está dentro do útero. Quando existe um problema no funcionamento da placenta, o bebê pode ter dificuldade para crescer e a mãe pode desenvolver pressão alta no final da gestação (pré-eclâmpsia). Problemas na placenta acontecem em mais ou menos 10% das gestantes. As conseqüências são geralmente leves, mas em alguns casos podem ser sérias, tanto para a mãe quanto para o bebê.

A avaliação do fluxo de sangue nas artérias uterinas (vasos sangüíneos que levam o sangue da mãe até a placenta) pode detectar se a mãe tem maior risco para o aparecimento de pressão alta ou de problemas com o crescimento do bebê.

- A grande maioria das mães tem fluxo sangüíneo normal nas artérias uterinas. Estas mulheres têm risco baixo de desenvolverem complicações como pressão alta ou diminuição do crescimento do bebê.

- Algumas (poucas) mães tem fluxo sangüíneo diminuído nas artérias uterinas. Estas mulheres têm risco maior de desenvolverem complicações como pressão alta ou diminuição do crescimento do bebê.

Se o fluxo de sangue nas suas artérias uterinas estiver diminuído, nós mediremos sua pressão mais seguidamente e lhe serão oferecidas ecografias mais freqüentes para conferirmos como está o crescimento do bebê.

ANEXO 2

Termo de consentimento pós-informação para o rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição do crescimento fetal

A possibilidade de realizar o exame de rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição do crescimento fetal me foi oferecida e todas as minhas dúvidas a respeito foram esclarecidas.

Entendo que o exame envolve a realização de uma ecografia pela vagina na qual será medido o fluxo de sangue para a placenta.

Eu quero / não quero fazer o exame que mede o fluxo de sangue para a placenta.

Nome da paciente:

Assinatura:

Nome do responsável pelas informações:

Assinatura:

Médicos responsáveis pelo estudo no Hospital de Clínicas:

Dr. Ricardo Palma Dias
Prof. José Antônio Magalhães
Zona 6 – térreo
(51) 3316-8103

ANEXO 3
Ficha de coleta de dados

Nome: _____
Endereço: _____
Telefone: _____ Endereço/Telefone familiar: _____
Pré-natal: HCPA (pront: _____) Fêmeina (Reg: _____) Outro: _____
Data de nascimento: __/__/__ DUM: __/__/__
Profissão: _____ Escolaridade: _____
Peso: _____Kg (_____Kg antes) Altura: _____m Cor: _____
Fumante: não sim _____cig/dia Bebidas: _____ Drogas: _____
Quantas ecografias transvaginais já realizou (mesmo antes dessa gestação)? _____
Quantas vezes já ficou grávida? _____
Partos normais: ≥ 37 semanas _____ <37 semanas _____ (_____semanas)
Cesarianas: ≥ 37 semanas _____ <37 semanas _____ (_____semanas)
Abortos: _____ Esp: _____ Prov _____ ≥ 15 semanas _____ < 15 semanas _____
Peso dos RNs: _____
Cirurgias no colo: _____
Pressão alta em gestações anteriores: sim não _____
Descolamento da placenta em gestações anteriores: sim não _____
O pai deste bebê é o mesmo pai do seu último filho? sim não
Doenças crônicas: DM sim não _____
Doenças renais sim não _____
HAS sim não _____
A mãe ou irmãs tiveram aumento da pressão nas gestações?
 Não Sim _____

A ser preenchido pelo médico ecografista:

Exame realizado por: _____
Data: __/__/__ IG: _____ US prévia: __/__/__ - _____ sem
Comprimento do colo: _____mm
Afunilamento: Não Sim (comp: _____mm/ larg: _____mm)
IP AUD: _____ Notch? Não Sim
IP AUE: _____ Notch? Não Sim
Média: _____

ANEXO 4

SEGUIMENTOS DOPPLER

Paciente: _____

Pré- natal: _____ Prontuário: _____ Código: _____

Desfecho: (1) vivo (2) morto (3) desconhecido

Data de nascimento: _____ Gestação de _____ dias.

Trabalho de parto: (1) espontâneo (2) induzido (3) não teve

Indicação para interrupção: _____

Parto: (1) vaginal (2) cesariana eletiva (3) cesariana de emergência

Indicação para cesárea: _____

HAS: (1) normal (2) crônica (3) PE leve (4) PE grave (5) transitória

Complicações PE:
(1) nenhuma (2) HELLP (3) eclâmpsia (4) IRA (5) HAS refratária (6) _____

Proteinúria 24 hs: _____ mg

Multistix: _____

Relação Prot/Creat: _____

RN:

Sexo: (1) M (2) F Peso: _____ gramas

APGAR: 1' _____ 5' _____

Presença de mecônio espesso: () Sim () Não

OBS: (PIG, morte, DMG, LES, malformações...)
