

ALEX SANDRO ROLLAND DE SOUZA

*EFEITOS DA DOSE DE ATAQUE DO SULFATO DE
MAGNÉSIO SOBRE OS PARÂMETROS
DOPPLERVELOCIMÉTRICOS
NA PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE*

RECIFE

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ALEX SANDRO ROLLAND DE SOUZA

***EFEITOS DA DOSE DE ATAQUE DO SULFATO DE
MAGNÉSIO SOBRE OS PARÂMETROS
DOPPLERVELOCIMÉTRICOS
NA PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE***

Dissertação apresentada à Pós-graduação do
Instituto Materno Infantil Professor Fernando
Figueira como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Saúde Materno Infantil.

LINHAS DE PESQUISA: GESTAÇÃO DE ALTO RISCO. MEDICINA FETAL.
SÍNDROMES HIPERTENSIVAS.

ORIENTADORA: MELANIA MARIA RAMOS DE AMORIM

CO-ORIENTADORA: ISABELA CRISTINA COUTINHO DE ALBUQUERQUE
NEIVA COELHO

RECIFE

2006

Souza, Alex Sandro Rolland de

Efeitos da dose de ataque do sulfato de magnésio sobre os parâmetros dopplervelocimétricos na pré-eclâmpsia grave /Alex Sandro Rolland de Souza.-- Recife: o autor, 2006.

101folhas: il., tab., graf.

Tese (Mestrado) - Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira. Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil.

Orientadora: Melania Maria Ramos de Amorim. Co-orientadora: Isabela Cristina Coutinho de Albuquerque Neiva Coelho.

1. Hipertensão. 2. Ultra-sonografia. 3. Ultra-sonografia Doppler. 4. Pré-eclâmpsia. 5. Sulfato de magnésio.

I. Amorim, Melania Maria Ramos: Orientadora. II. Coelho, Isabela Cristina Coutinho de Albuquerque Neiva: Co-orientadora. III. Título. IV. Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP.

618.32075

CDD (21.ed.)

ALEX SANDRO ROLLAND DE SOUZA

***EFEITOS DA DOSE DE ATAQUE DO SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE OS
PARÂMETROS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS
NA PRÉ-ECLÂMPZIA GRAVE***

Dissertação submetida ao corpo docente do Mestrado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, defendida e aprovada pela banca examinadora em 14 de novembro de 2006.


Orientadora:


Melânia Maria Ramos Amorim

Examinadores:


Ariani Imperi de Souza


Jailson de Barros Correia


Olímpio Barbosa Moraes Filho

RECIFE

2006

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, Antonio e Risvanilda, que doaram parte das suas laboriosas vidas ao incentivo constante da busca de novos caminhos para o conhecimento e sabedoria. Obrigado por me ajudarem e incentivarem na realização deste ideal.

A minha esposa, Érica, pela compreensão, apoio e dedicação, a quem ofereço todo o meu amor.

A meus filhos, Gustavo e Gabriela, a quem sempre oferecerei o meu amor de pai e amigo.

AMO TODOS VOCÊS

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela graça da vida e bênção de mais uma conquista.

A minhas irmãs, Adriane e Kaline, com união sempre fomos atrás de nossos desejos.

À Prof.^a Melania Amorim, minha orientadora, por transmitir de maneira simples e objetiva os seus ensinamentos.

Aos Professores Natal, Melania e Isabela que, através de sua competência, conseguiram traçar um direcionamento científico deste trabalho.

Aos meus colegas do mestrado, pelos momentos de colaboração mútua e agradável convívio.

Aos meus amigos Carlos e Marcelo que, com grande participação, ajudaram na conclusão deste trabalho.

A todo o corpo docente do Mestrado, pelas experiências e conhecimentos transmitidos de maneira crítica e sábia.

À Odimeres, grande colaboradora no decorrer destes dois anos que se passaram.

Aos funcionários e médicos residentes do IMIP, pela atenção e serviços prestados com tamanha dedicação, sem os quais este estudo talvez não tivesse sido concluído.

*“Sou uma gota d’água
Sou um grão de areia
Você me diz que seus pais não lhe entendem
Mas você não entende seus pais
Você culpa seus pais por tudo
E isso é absurdo
São crianças como você
O que você vai ser
Quando você crescer?”*

Dado Villa-Lobos / Renato Russo / Marcelo Bonfá

	Página
I. INTRODUÇÃO	01
1.1. Pré-eclâmpsia: Conceito, Incidência, Complicações e Morbimortalidade	02
1.2. Pré-eclâmpsia: Fisiopatologia	03
1.3. Pré-eclâmpsia: Métodos de Avaliação da Vitalidade Fetal	05
1.4. Dopplervelocimetria: “O Efeito Doppler”	06
1.5. Dopplervelocimetria: Índices Doppler	07
1.6. Dopplervelocimetria: O Estudo Doppler na Circulação Materna e Fetal	08
1.6.1. Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas	08
1.6.2. Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais	10
1.6.3. Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média	11
1.6.4. Centralização Fetal	12
1.7. Pré-eclâmpsia: Tratamento	13
1.7.1. Sulfato de Magnésio: Tratamento	14
1.7.1.1. Sulfato de Magnésio: Mecanismo de Ação	15
1.7.1.2. Sulfato de Magnésio: Efeitos Hemodinâmicos Materno-Fetal	19
II. OBJETIVOS	24

2.1. Objetivo Geral	25
2.2. Objetivos Específicos	25
III. MÉTODOS	26
3.1. Desenho do Estudo	27
3.2. Local do Estudo	27
3.3. Período de Coleta de Dados	27
3.4. População do Estudo	28
3.5. Amostra	28
3.6. Tamanho Amostral	28
3.7. Critérios e Procedimentos para Seleção das Participantes	29
3.7.1. Critérios de Inclusão	29
3.7.2. Critérios de Exclusão	29
3.7.3. Procedimentos para Seleção das Participantes	30
3.8. Variáveis	31
3.8.1. Variáveis Descritivas	31
3.8.2. Variáveis de Análise	32
3.8.2.1. Variáveis Dependentes	32
3.8.2.2. Variável Independente	32
3.9. Definição de Termos e Variáveis	32
3.9.1. Termos Adotados	32
3.9.2. Variáveis Descritivas (Biológicas e Obstétricas)	36
3.9.3. Variáveis de Análise	37
3.9.3.1. Parâmetros Clínicos Maternos	37
3.9.3.2. Parâmetros Dopplervelocimétricos	37
3.9.3.3. Variável Independente	38

3.10. Acompanhamento das Participantes	39
3.11. Procedimentos, Testes, Técnicas e Exames	40
3.12. Critérios para Exclusão dos Casos durante o Estudo	44
3.13. Coleta de Dados	45
3.13.1. Instrumento para Coleta de Dados	45
3.13.2. Procedimentos para Coleta de Dados	45
3.13.3. Controle de Qualidade das Informações	45
3.14. Processamento e Análise dos Dados	45
3.14.1. Processamento dos Dados	45
3.14.2. Análise dos Dados	46
3.15. Aspectos Éticos	47
IV. RESULTADOS	49
V. DISCUSSÃO	67
VI. CONCLUSÕES	85
VII. REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE 1 – Lista de checagem	
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido	
APÊNDICE 3 – Formulário	
APÊNDICE 4 – Declaração de aprovação do projeto de pesquisa no Comitê de Ética do IMIP	
APÊNDICE 5 – Separata do artigo para publicação	
APÊNDICE 6 – Primeiro artigo de revisão publicado na FEMINA	
APÊNDICE 7 – Carta de aprovação do segundo artigo de revisão aguardando publicação na FEMINA	

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

a	Área do vaso
ACI	Artéria carótida interna
ACM	Artéria cerebral média
AMP	Adenosina monofosfato
ATPase	Adenosina trifosfatase
AUM	Artéria umbilical
bpm	Batimento por minuto
C	Velocidade do ultra-som dentro do tecido (1.540 m/s)
Ca²⁺	Cálcio
cm	Centímetro
cos	Cosseno
cm/s	Centímetro por segundo
D	Diástole
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DUM	Dia da última menstruação
D/S	Relação Diástole/Sístole
<i>et al.</i>	<i>et alli</i>
f	Ângulo de insonação do transdutor

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Federation International Gynecology and Obstetrics</i>
Fo	Frequência de origem
Fr	Frequência de retorno
g	Gramma
GMP	Guanosina monofosfato
g/h	Gramma por hora
g/l	Gramma por litro
h	Hora
H⁺	Hidrogênio
HELLP	Hemólise, Elevação das Enzimas Hepáticas e Plaquetopenia
IC	Intervalo de confiança
IMIP	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
LTV	<i>Long Term Variation</i>
K⁺	Potássio
m	Metro
min	Minuto
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de Mercúrio
Mg²⁺	Magnésio
MHz	MegaHertz
m/s	Metro por segundo
mg	Miligrama

mg/dl	Miligrama por decilitro
ml/h	Mililitro por hora
ml/s	Mililitro por segundo
mW/cm²	MiliWatt por centímetro quadrado
N	Número de participantes em cada grupo
Na⁺	Sódio
<i>p</i>	Nível de significância observado
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pernambuco
Q	Fluxo sanguíneo
r	Raio
R	Resistência
RCIU	Restrição de crescimento intra-útero
RNA	Ácido ribonucléico
RR	Risco relativo
S	Sístole
SEMEFE	Serviço de Medicina Fetal
STV	<i>Short Term Variation</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
S/D	Relação Sístole/Diástole
V	Velocidade das hemácias dentro do vaso
Vd	Velocidade diastólica
Vs	Velocidade sistólica

\bar{X}	Média
$Z\alpha$	Escore Z do erro alfa
$Z\beta$	Escore Z do erro beta
σ^2	Variância, correspondendo ao quadrado do desvio-padrão
δ	Diferença entre a média de cada grupo
χ^2	Chi quadrado
%	Percentual
=	Igual
>	Maior
<	Menor
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual

LISTA DE TABELAS

	Página	
Tabela 1	Características biológicas e obstétricas das gestantes com pré-eclâmpsia grave	50
Tabela 2	Características obstétricas das gestantes com pré-eclâmpsia grave	51
Tabela 3	Freqüências dos diagnósticos fetais (normal, pré-centralizado e centralizado) conforme incisura protodiastólica das artérias uterinas maternas nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	52
Tabela 4	Freqüência cardíaca e pressão arterial materna antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	52
Tabela 5	Índices de resistência das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	55
Tabela 6	Índices de pulsatilidade das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	59
Tabela 7	Relação S/D das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria	62

cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave

Tabela 8	Frequência dos casos de centralização, pré-centralização e fetos normais antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	66
----------	--	-----------

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Índices Doppler	08
Figura 2	Mecanismo vascular através do qual a diminuição da concentração do magnésio intracelular influencia no processo hemodinâmico da patogênese da hipertensão	17
Figura 3	Fluxograma de critérios de seleção das participantes	31
Figura 4	Fluxograma de acompanhamento das participantes	40
Figura 5	Pressão arterial sistólica (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	53
Figura 6	Pressão arterial diastólica (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	53
Figura 7	Pressão arterial média (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	54
Figura 8	Frequência cardíaca materna (bpm) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	54

- Figura 9 **Índice de resistência (IR) da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 56
- Figura 10 **Índice de resistência (IR) da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 56
- Figura 11 **Índice de resistência (IR) da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 57
- Figura 12 **Índice de resistência (IR) da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 57
- Figura 13 **Índice de resistência (IR) da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 58
- Figura 14 **Índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 59
- Figura 15 **Índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 60
- Figura 16 **Índice de pulsatilidade (IP) da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave** 60

Figura 17	Índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	61
Figura 18	Índice de pulsatilidade (IP) da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	61
Figura 19	Relação S/D da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	63
Figura 20	Relação S/D da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	63
Figura 21	Relação S/D da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	64
Figura 22	Relação S/D da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	64
Figura 23	Relação S/D da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave	65

RESUMO

Introdução: o sulfato de magnésio é a droga de escolha para o tratamento anticonvulsivante das pacientes com pré-eclâmpsia grave. Apesar de sua utilização rotineira nestas pacientes, pouco se conhece sobre os seus efeitos hemodinâmicos na circulação materna e fetal.

Objetivos: comparar os índices dopplervelocimétricos (índice de resistência, índice de pulsatilidade e relação S/D) da circulação materna e fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta).

Métodos: foi desenvolvido um estudo observacional, analítico, do tipo coorte prospectivo, no qual cada sujeito serviu como seu próprio controle. Foram selecionadas 40 gestantes com pré-eclâmpsia grave, as quais submeteram ao exame dopplervelocimétrico antes e após 20 minutos da administração intravenosa de 6 g do sulfato de magnésio. As variáveis estudadas foram os parâmetros clínicos materno (frequência cardíaca e pressão arterial sistólica, diastólica e média) e os índices

dopplervelocimétricos (índice de resistência, índice de pulsatilidade e relação S/D) das artérias uterinas direita e esquerda materna e das artérias umbilical e cerebral média fetal. A comparação das médias entre as duas medidas (antes e depois) de cada indivíduo foi realizada através do teste “*t*” de *student* pareado.

Resultados: a idade materna média foi de 27 anos e a idade gestacional média na realização do exame dopplervelocimétrico foi de 35,2 semanas. Observou-se uma diminuição significativa das médias das pressões arteriais sistólica ($p < 0,001$; IC 95% = 8,1 – 18,2), diastólica ($p < 0,001$; IC 95% = 3,7 – 9,1) e média ($p < 0,001$; IC 95% = 5,8 – 11,9), antes e após o sulfato de magnésio. Enquanto a média da frequência cardíaca materna elevou-se significativamente ($p < 0,001$; IC 95% = -0,1 – -3,8). O índice de resistência diminuiu na artéria umbilical ($p = 0,003$; IC 95% = 0,008 – 0,03), na artéria cerebral média fetal ($p = 0,001$; IC 95% = 0,01 – 0,05), na artéria uterina direita ($p = 0,002$; IC 95% = 0,01 – 0,04) e esquerda ($p = 0,001$; IC 95% = 0,02 – 0,05) e na média aritmética das duas artérias uterinas ($p < 0,001$; IC 95% = 0,02 – 0,04). Semelhantemente, houve diminuição estatisticamente significativa do índice de pulsatilidade e da relação S/D em todos os vasos estudados. Verificou-se ainda um aumento do diagnóstico fetal de pré-centralização após o sulfato de magnésio (25,0% x 47,5%; $p = 0,01$).

Conclusões: a administração intravenosa do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave ocasiona elevação da frequência cardíaca materna e diminuição da pressão arterial sistólica, diastólica e média, além de diminuição do índice de resistência, do índice de pulsatilidade e da relação S/D das artérias uterinas, das artérias umbilicais e da artéria cerebral média do feto. Há ainda um aumento significativo na frequência de fetos com diagnóstico de pré-centralização a dopplervelocimetria.

Palavras-chaves: Hipertensão; Ultra-sonografia; Ultra-sonografia Doppler;
Pré-eclâmpsia; Sulfato de magnésio.

ABSTRACT

Introduction: magnesium sulphate is the drug of choice for the treatment of seizures in patients with severe preeclampsia. Despite its wide use, little is known about the effects of magnesium sulphate on maternal-foetal circulation.

Objectives: to compare Doppler parameters (resistance index, pulsatility index and S/D ratio) of maternal-foetal circulation before and after the administration of magnesium sulphate in pregnant women with pure or superimposed severe preeclampsia.

Methods: a prospective observational analytic cohort study, in which each subject performed as her own control, was carried out. Forty pregnant women with severe preeclampsia were included and Doppler examination was done before and 20 minutes after administration of 6g of magnesium sulphate intravenously. The study variables included clinical maternal data (heart rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressures) and Doppler parameters (resistance index, pulsatility index and S/D ratio) of right and left maternal uterine arteries as well as umbilical and middle cerebral arteries

of the foetuses. Student's "t" tests for paired samples were used to compare means of pre and post-treatment measurements for each individual.

Results: the average maternal age was 27 years and the Doppler examination was performed at a mean gestational age of 35.2 weeks. When pre and post magnesium sulphate measurements were compared, significant reductions were observed in the means of systolic ($p < 0.001$; 95% CI = 8.1 – 18.2), diastolic ($p < 0.001$; 95% CI = 3.7 – 9.1) and mean ($p < 0.001$; 95% CI = 5.8 – 11.9) arterial blood pressures, while the mean maternal heart rate significantly increased ($p < 0.001$; 95% CI = -0.1 – 3.8). There were reductions of the resistance index in the umbilical artery ($p = 0.003$; 95% CI = 0.008 – 0.03), in the foetal middle cerebral artery ($p = 0.001$; 95% CI = 0.01 – 0.05), in the right ($p = 0.002$; 95% CI = 0.01 – 0.04) and left uterine arteries ($p = 0.001$; 95% CI = 0.02 – 0.05) and in the arithmetic mean of both uterine arteries ($p < 0.001$; 95% CI = 0.02 – 0.04). Similarly, the pulsatility indexes and S/D ratios were also significantly reduced in all blood vessels assessed. Moreover, an increase in the diagnosis of foetal pre-centralization was noticed after magnesium sulphate administration (25.0% x 47.5%; $p = 0.01$).

Conclusions: intravenous magnesium sulphate administration in preeclamptic pregnant women leads to an increased maternal heart rate and to decreased systolic, diastolic and mean arterial blood pressures. Resistance and pulsatility indexes and S/D ratios were reduced in uterine, umbilical and cerebral arteries. There was a significant increase in the diagnosis of foetal pre-centralization following magnesium sulphate administration.

Key words: Hypertension; Ultrasonography; Ultrasonography, Doppler; Preeclampsia; Magnesium sulphate.

Introdução

I. INTRODUÇÃO

1.1. Pré-eclâmpsia: Conceito, Incidência, Complicações e Morbimortalidade

As síndromes hipertensivas representam em todo o mundo uma das alterações que ocorre com maior frequência na gravidez. Nos países desenvolvidos, sua incidência ocorre entre 2 e 8% das gestações,^{1,2} podendo, no Brasil, chegar a 10% ou mais.³

De acordo com o *National High Blood Pressure Education Program* (2000), a pré-eclâmpsia é definida como hipertensão associada a proteinúria, que ocorre usualmente após a 20^a semana de gestação, embora casos precoces possam surgir na mola hidatiforme ou hidropsia fetal, ou ainda na ausência de proteinúria, quando há associação com sintomas visuais e cerebrais (cefaléia e turvação visual), dor abdominal ou exames laboratoriais alterados (plaquetopenia e enzimas hepáticas).⁴

A pré-eclâmpsia grave é diagnosticada através dos seguintes critérios: pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg com proteinúria; hipertensão associada à proteinúria grave (acima de 2 g nas 24 h); hipertensão associada a comprometimento de múltiplos órgãos (edema pulmonar e/ou oligúria); e hipertensão associada a sintomas persistentes (visuais, cerebrais e dor abdominal) ou a exames laboratoriais alterados (plaquetopenia e enzimas hepáticas).⁴

As síndromes hipertensivas representam a terceira causa de morte materna no mundo e a principal causa de morte materna no Brasil,⁵⁻⁷ cursando ainda com elevada taxa de morbimortalidade perinatal, oscilando entre 5 e 20%.^{8,9} Estes altos índices de mortalidade são devidos a uma gama de complicações, como eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta normoinserida, síndrome HELLP, tromboembolismo, hemorragia cerebral, coagulação intravascular disseminada, entre outras.^{4,10}

Em São Paulo, Brasil, no ano de 1999, as síndromes hipertensivas encontravam-se como a primeira causa de morte materna, seguida por hemorragia e infecções.⁷ No Recife, observou-se que a hipertensão foi responsável por 23,8% das mortes maternas no período de 1992-1993⁵ e por 19,4% no período de 1994-2000, considerada como a principal causa de mortalidade materna.⁶

Nos países desenvolvidos, a eclâmpsia ocorre mais raramente, enquanto nos países em desenvolvimento as estimativas são maiores.^{1,11} No Brasil, encontramos uma incidência em torno de um para 1.000 partos,^{12,13} sendo ainda maior em centros de referência, como no IMIP, em torno de um para 135.¹⁴

Em locais onde a mortalidade materna é alta, muitas destas mortes estão associadas a eclâmpsia, enquanto nos locais onde a mortalidade é mais baixa existe uma maior proporção de mortes por pré-eclâmpsia.¹⁵ Esta causa básica de mortalidade vem diminuindo em muitos países desenvolvidos, mas nos países em desenvolvimento, apesar dos esforços, as taxas ainda permanecem elevadas.^{5-7,11-14}

1.2. Pré-eclâmpsia: Fisiopatologia

A despeito do conhecimento acumulado, a pré-eclâmpsia continua sendo uma síndrome que leva a graves repercussões materno-fetais e pouco se conhece a respeito da sua etiologia. A elevação da pressão arterial, principal sinal clínico da pré-eclâmpsia, pode ser considerada como consequência da doença e não a causa, já que parece ter como função compensar a diminuição do fluxo sanguíneo materno-fetal.¹⁶

Várias teorias são propostas na tentativa de compreender o evento, dentre elas, a suposição de que a pré-eclâmpsia esteja associada a alterações imunológicas, representando o marco inicial do processo fisiopatológico.¹⁷

Alguns estudos sugerem que existem alguns aspectos imunogenéticos de grande importância na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.^{3,16,18} Aventa-se uma possível implicação do gene da síntese do óxido nítrico¹⁶ e do sistema HLA na gênese da pré-eclâmpsia.³ Desta forma, a resposta imunológica materna anormal ao trofoblasto determinará a má adaptação placentária, desencadeando lesões endoteliais.^{3,16} Outro importante ponto é que esses fatores e o endotélio podem ser influenciados pelas grandes modificações ocasionadas pela gestação, como a ativação da cascata inflamatória normal na gravidez.¹⁶

Atualmente, sabe-se que a má adaptação placentária é um requisito na etiologia da pré-eclâmpsia, aceitando-se a clássica teoria de que o evento básico constitui uma falha da remodelação e infiltração das células trofoblásticas nas artérias espiraladas, levando a uma hipoperfusão placentária quando a necessidade de oxigênio pelo feto é alta.^{19,20}

A subsequente isquemia da circulação uteroplacentária ocasiona a liberação de substâncias vasoativas na circulação materna, causando dano endotelial e conseqüente alteração de sua função. Essa lesão do endotélio leva a uma variedade de mudanças na interface sangue-tecido, incluindo agregação plaquetária,²¹ ativação do sistema de coagulação,^{16,22} aumento da permeabilidade da parede do vaso e aumento da reatividade e do tono do músculo liso vascular.^{16,20}

O endotélio é hoje considerado um órgão endócrino, ativo e responsável por funções fisiológicas vitais. Seu tono vascular depende tanto de estímulos nervosos como da secreção de várias substâncias. Ressalta-se que a circulação fetoplacentária não tem inervação, ficando a regulação do tono vascular apenas dependente destas substâncias, como proteína do receptor da gonodotrofina coriônica e do hormônio luteinizante, cálcio intracelular, óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio,

endotelina, peptídio natriurético atrial, sistema renina-angiotensina, prostaciclina e tromboxano A₂.^{16,23}

Como consequência final dessas alterações fisiopatológicas, ocorre vasoespasmo generalizado, levando a alterações funcionais e morfológicas em vários órgãos, resultando na complexa manifestação clínica chamada de pré-eclâmpsia.^{17,20} Acredita-se, portanto, existir uma heterogeneidade de fatores envolvidos na gênese da pré-eclâmpsia.²⁴ Desta forma, a pré-eclâmpsia não é apenas uma hipertensão induzida pela gestação, mas provavelmente secundária a interações imunogenéticas e a uma má perfusão placentária, assim como alterações da função endotelial materna.

1.3. Pré-eclâmpsia: Métodos de Avaliação da Vitalidade Fetal

Vários métodos propedêuticos são utilizados na atualidade para avaliação do bem estar fetal. O perfil biofísico fetal e a cardiocotografia são sensíveis para indicar hipoxia fetal, porém sua especificidade é baixa, com diagnósticos de comprometimento da vitalidade fetal por vezes tardio.²⁵

Nos últimos anos, com o avanço tecnológico, a ultra-sonografia teve uma grande evolução, como método propedêutico, revolucionando a prática obstétrica. A melhora da imagem ultra-sonográfica permitiu diagnósticos cada vez mais precoces e sensíveis, possibilitando o acesso às informações até então desconhecidas, além de sua associação com o Doppler.²⁶

Atualmente, a dopplervelocimetria é considerada um método complementar, de baixo custo e não-invasivo, para avaliar indiretamente a resistência vascular, sendo consagrada para o estudo do bem-estar fetal em pacientes com má adaptação placentária.²⁶ Desta forma, propomos o estudo dos efeitos do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia grave através dessa metodologia.

1.4. Dopplervelocimetria: “O Efeito Doppler”

Johan Cristian Doppler, no século XIX, descreveu o efeito que leva seu nome, estabelecendo que, quando uma fonte de som ou um ouvinte estiver em movimento, o tom (frequência) do som ouvido pelo indivíduo já não será o mesmo do que quando os dois estavam em repouso.²⁷ Esse princípio foi, nas pacientes obstétricas, primeiramente utilizado por Fitzgerald e Drumm, em 1977.²⁸

Com o avanço tecnológico e aperfeiçoamento do “efeito Doppler” e dos equipamentos de ultra-sonografia, foi possível o estudo das circulações uteroplacentária e fetoplacentária, permitindo avaliar o grau de resistência ao fluxo sanguíneo e sua associação com o bem-estar fetal.

O método da dopplervelocimetria baseia-se na emissão de ondas sonoras de frequência conhecida em direção a um vaso sanguíneo, onde as hemácias em movimento, a uma velocidade desconhecida, mudam a frequência da onda que retornará ao aparelho. Isto pode ser explicado através da fórmula:^{26,27}

$$V = \frac{Fr.C}{2.Fo(\cos f)}$$

Onde:

Fo = frequência de origem

Fr = frequência de retorno

C = velocidade do ultra-som dentro do tecido (1.540 m/s)

V = velocidade das hemácias dentro do vaso (cm/s)

cos = cosseno

f = ângulo de insonação do transdutor

Desta forma, com o conhecimento do raio do vaso (r), medido pela ultrasonografia, podemos ter um cálculo aproximado da quantidade de fluxo, através da fórmula:^{26,27}

$$Q = V \cdot a$$

Onde:

Q = fluxo sanguíneo

V = velocidade das hemácias dentro do vaso

a = área do vaso ($\pi \cdot r^2$)

Com este cálculo realizado automaticamente pelo aparelho, temos a visualização do “sonograma”, ou forma de onda da velocidade de fluxo.^{26,27} Como exposto, observamos que pequenas alterações no ângulo de insonação ou no diâmetro do vaso, resultarão em consideráveis variações no resultado final.²⁶

1.5. Dopplervelocimetria: Índices Doppler

Na tentativa de qualificar a resistência e o fluxo dos vasos sanguíneos representados pelo sonograma e de facilitar a análise do estudo dopplervelocimétrico, foi proposta a utilização destes índices (Figura 1):^{26,27}

- ❖ Índice de Resistência (IR) – descrito por Pourcelot em 1974, representado pela $\frac{S-D}{S}$ (S) menos a diástole (D) dividido pela sístole (S);²⁹
- ❖ Índice de Pulsatilidade (IP) – descrito por Gosling & King em 1975, representado por $\frac{S-D}{\text{média}}$;³⁰
- ❖ Relação Sístole/Diástole – descrito por Stuart em 1980, representado por $\frac{S}{D}$;³¹
- ❖ Relação Diástole/Sístole – descrito por Maulik em 1982, representado por $\frac{D}{S}$.³²

Figura 1 – Índices Doppler

Legenda: S = sístole; D = diástole

Estes índices Doppler são úteis do ponto de vista clínico, por fornecerem medidas indiretas do fluxo sanguíneo, independente do ângulo de insonação, além de serem reprodutíveis e facilmente comparáveis na evolução da gestação ou da doença a ela associada.^{26,27}

1.6. Dopplervelocimetria: O Estudo Doppler na Circulação Materna e Fetal

1.6.1. Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas

Na gestação normal, ocorre a migração e invasão do citotrofoblasto extravilositário em direção às arteríolas espiraladas, com degeneração do endotélio vascular e perda da camada músculo-elástica, tornando-as mais distensíveis e levando a progressiva dilatação destes vasos.^{19,33-35}

Isto se inicia na primeira onda de invasão trofoblástica, que ocorre entre a 6^a e 8^a semana com término entre a 12^a e 14^a semana de gestação, limitando-se ao seguimento decidual das arteríolas espiraladas. Posteriormente ocorre a segunda onda de invasão trofoblástica, a qual atinge a porção mais profunda das arteríolas, a miometrial, entre a

16^a e 20^a semana de gravidez, resultando no aumento do fluxo sanguíneo necessário para o crescimento da placenta e do feto.^{33,35}

Esta migração e invasão trofoblástica se reflete na dopplervelocimetria das artérias uterinas, na qual o índice de resistência diminui com o evoluir da gestação.³⁶ No início da gestação normal o estudo Doppler apresenta-se com alta resistência e presença da incisura protodiastólica. Com o evoluir da gravidez, observa-se aumento da velocidade do fluxo diastólico devido à segunda onda de migração trofoblástica, que se caracteriza pela alteração do fluxo para baixa resistência e desaparecimento da incisura protodiastólica a partir da 26^a semana de gestação.^{8,37}

A dopplervelocimetria das artérias uterinas foi pela primeira vez relatada por Campbell *et al.* (1983), que descreveram a associação da presença de incisura protodiastólica na artéria uterina com hipertensão induzida pela gestação, restrição de crescimento intra-uterino e parto prematuro.³⁸ Assim, a capacidade deste método não-invasivo e potencialmente seguro ocasionou múltiplas investigações nos anos seguintes.^{8,20,36,39}

A dopplervelocimetria da artéria uterina como preditora da hipertensão induzida pela gestação, da restrição de crescimento intra-útero e de resultados perinatais adversos está bem documentada, a tal ponto que na presença da incisura protodiastólica bilateral após a 26^a semana de gestação, a sensibilidade e especificidade podem alcançar 90% de predição.⁸ Alguns autores vêm diminuindo o limite da idade gestacional, com idades cada vez mais precoces, obtendo-se também bons resultados para predizer complicações na gravidez.²⁰

A presença da incisura protodiastólica parece ser mais útil do que as alterações nos valores dos índices Doppler na artéria uterina para identificar complicações gestacionais.⁸ O índice de resistência da artéria uterina é maior em mulheres com pré-

eclâmpsia, contudo estas diferenças são pequenas, sendo considerado insatisfatório como um teste de rastreamento eficiente.³⁶

Aardema *et al.* (2004) sugerem que os baixos valores preditivos para os índices Doppler da artéria uterina, como método de rastreamento da pré-eclâmpsia, podem ser devido a diferenças na resistência uteroplacentária entre gestantes hipertensas com prognóstico bom e gestantes hipertensas com prognóstico ruim, já que a maioria dos estudos não faz esta diferenciação.²⁰

Em geral, o Doppler das artérias uterinas, como método preditivo para a pré-eclâmpsia, apresenta uma sensibilidade de 60 a 80%, especificidade de 80 a 95%, valor preditivo positivo de 20 a 50% e valor preditivo negativo de 80 a 97%, embora ressalte a heterogeneidade dos métodos utilizados nos vários estudos analisados.²⁷

1.6.2. Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais

O sonograma da artéria umbilical representa basicamente a circulação placentária. O desenvolvimento normal desta circulação também é dependente da migração e invasão trofoblástica, como explicado anteriormente.²⁶ Assim, no início da gestação a artéria umbilical encontra-se com diástole ausente, ocorrendo o aparecimento da onda diastólica por volta da 15^a semana de gestação, provavelmente devido à invasão do trofoblasto. E com o evoluir da gravidez, ocorre diminuição da resistência placentária, principalmente após a 20^a semana.^{26,40}

Comparando-se o resultado do Doppler na artéria umbilical com o anatomopatológico da placenta, encontrou-se uma diminuição do número das arteríolas nas vilosidades coriônicas, quando havia aumento da resistência.⁴¹ Sendo assim, utilizando-se de um modelo matemático, Thompson e Trudinger (1990) concluíram que

para ocorrer alteração do índice de pulsatilidade na artéria umbilical seria necessária a oclusão de cerca de 60 a 90% das arteríolas.⁴²

Então, frente a complicações maternas que resultam da diminuição ou falta de desenvolvimento dos vasos placentários, refletindo-se na elevação dos índices Doppler, verifica-se diminuição da diástole na artéria umbilical e aumento da resistência vascular placentária. O extremo desta anormalidade será identificado pela ausência de diástole (diástole zero) ou ainda a reversão da forma da onda (diástole reversa). A diástole zero pode ser identificada quando cerca de 70 a 90% desta circulação está comprometida e a diástole reversa, quando este comprometimento atinge 90 a 95%.^{26,42}

Critérios diferentes são utilizados no diagnóstico da anormalidade nas artérias umbilicais. Alguns autores consideram valores alterados quando os índices Doppler encontram-se acima do percentil 95 para determinada idade gestacional⁴³ e outros utilizam pontos de corte diversos.⁴⁴

Gramellini *et al.* (1992) encontraram uma acurácia de 83,3% para resultados perinatais adversos com o índice de pulsatilidade da artéria umbilical acima de valores determinados para cada idade gestacional, sendo essa acurácia menor do que quando se utiliza a relação umbilical/cerebral média.⁴⁵

1.6.3. Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média

Para avaliação do compartimento fetal, a artéria cerebral média é hoje utilizada devido a sua facilidade técnica para insonar o vaso. O fluxo das artérias cerebrais tem como característica uma resistência vascular mais elevada que a artéria umbilical. A partir do terceiro trimestre ocorre ligeira queda da resistência que pode ser comprovada pela dopplervelocimetria.⁴⁶

Frente a um quadro de hipoxia, ocorre diminuição da resistência vascular da artéria cerebral média (vasodilatação), funcionando como mecanismo de defesa.^{26,45-50} Desta forma, o estudo dopplervelocimétrico dessa artéria, quando alterado, relaciona-se a resultados perinatais adversos.^{45,46,50}

Seguindo esta linha de raciocínio, Mari e Deter (1992) encontraram 60% de sensibilidade e 87% de especificidade para resultados perinatais adversos quando a artéria cerebral média encontrava-se alterada.⁴⁶ Gramellini *et al.* (1992) encontraram uma acurácia de 78,8% para este mesmo desfecho, observando menor acurácia para o valor isolado do Doppler da artéria cerebral média do que quando se utilizou a relação umbilical/cerebral média.⁴⁵

1.6.4. Centralização Fetal

O fenômeno da centralização fetal (*brain-sparing effect*) foi inicialmente descrito na década de 60, em ovelhas, como sendo um estado de hipoxemia fetal associado à redistribuição hemodinâmica do fluxo sanguíneo, com perfusão preferencial para órgãos nobres (cérebro, coração e glândulas adrenais) em detrimento dos pulmões, rins, baço e esqueleto.⁴⁷ Este fenômeno foi posteriormente observado em fetos humanos que apresentavam um maior risco de morbimortalidade perinatal.^{48,49}

O conhecimento dos fatores que atuam sobre a redistribuição circulatória e seu mecanismo de ação é pouco conhecido, existindo possivelmente vários mecanismos reguladores.⁵¹ Provavelmente, quando a pressão parcial do oxigênio diminui e a do dióxido de carbono se eleva acima de um certo nível, os quimiorreceptores aórticos e carotídeos são ativados, regulando a resposta vasodilatadora central, com a finalidade de garantir a adequada oxigenação ao cérebro fetal.⁴⁸⁻⁵⁰

Wladimiroff *et al.* (1986) estudando o fluxo sanguíneo cerebral com o Doppler, observaram que, em fetos com restrição de crescimento, o índice de pulsatilidade da artéria carótida interna se apresentava reduzido (vasodilatação). Enquanto na artéria umbilical e aorta torácica encontrava-se aumentado, sugerindo maior resistência vascular placentária e periférica fetal, com redução compensatória da resistência ao fluxo sanguíneo cerebral.⁴⁸

Então, o fenômeno anteriormente descrito desde a década de 60 poderia ser diagnosticado através da dopplervelocimetria.⁴⁷ Assim, Wladimiroff *et al.* (1987) sugeriram que o diagnóstico de centralização fetal poderia ser realizado através da relação entre o índice de pulsatilidade da artéria umbilical e o da artéria carótida interna (IP AUM/IP ACI), com uma sensibilidade de 88%.⁴⁹

Posteriormente, várias relações foram propostas, utilizando também outros índices Doppler sem, contudo, afetar o objetivo do estudo.^{45,50,52} Atualmente, prefere-se utilizar a relação artéria umbilical e artéria cerebral média (AUM/ACM), considerando-se alterados valores maiores que a unidade (AUM/ACM > 1).^{50,52}

Desta forma, observa-se que o diagnóstico de centralização fetal é mais acurado através da utilização da relação entre os índices Doppler das artérias umbilicais e cerebral média do que o estudo em separado de apenas um único vaso.

1.7. Pré-eclâmpsia: Tratamento

A resolução da doença requer a interrupção da gestação. Uma vez estabelecido o diagnóstico, deve-se tomar a decisão de realização do parto ou conduta expectante, em função da idade gestacional, da vitalidade e maturidade fetal e da gravidade da doença.^{53,54}

Para tanto, deve-se considerar tanto as manifestações clínicas (cefaléia, alterações visuais, alterações do *status* mental, dor epigástrica e no quadrante superior direito, náusea ou vômitos, oligúria e insuficiência respiratória) como os exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, transaminases, creatinina, proteinúria de 24 h, uréia, ácido úrico, desidrogenase láctica, bilirrubinas, esfregaço periférico e testes da coagulação) e a avaliação da vitalidade fetal (ultra-sonografia, dopplervelocimetria, cardiotocografia e perfil biofísico fetal).^{4,53,54}

A corticoterapia representa uma outra importante medida terapêutica nas pacientes com idade gestacional abaixo da 34ª semana, na diminuição dos riscos que a prematuridade representa.^{55,56}

1.7.1. Sulfato de Magnésio: Tratamento

Uma importante medida terapêutica, descrita pela primeira vez por Lazard (1925),⁵⁷ é a utilização do sulfato de magnésio, que diversos ensaios clínicos multicêntricos e revisões sistemáticas demonstraram ser a droga ideal tanto para a profilaxia como para o tratamento das convulsões eclâmpicas, indicando a efetividade e segurança da droga, que reduz significativamente o risco de convulsões, bem como o de morte materna.⁵⁸⁻⁶¹

O Magpie Trial (*MAGnesium sulphate for Prevention of Eclampsia*) foi um grande estudo multicêntrico internacional envolvendo 175 hospitais nos quatro continentes, em 33 países, incluindo o Brasil, comparando o sulfato de magnésio versus placebo. Observou-se que a utilização do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia grave reduz o risco de convulsões (RR = 0,42; IC 95% = 0,23-0,76), da mesma forma que nas pacientes com pré-eclâmpsia não grave (RR = 0,42; IC 95% = 0,26-0,67).¹⁵

Os possíveis efeitos colaterais da administração parenteral do sulfato de magnésio são hipotensão, náuseas, vômitos, sensação de calor, rubor, fraqueza muscular, vertigem e irritação no local da aplicação.^{15,62,63} Estes efeitos são as principais razões para solicitação das pacientes de parar o tratamento. Além disso, podem ocorrer depressão respiratória e hemorragia pós-parto.^{15,62}

Não existe um consenso da literatura sobre o tempo, duração, dose e via de administração do sulfato de magnésio.⁶² A rotina do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) é utilizar o esquema de Zuspan⁶⁴ em todas as pacientes com pré-eclâmpsia. Administra-se uma dose de ataque de 6 g (em 40 minutos) seguido de 1 g/h na manutenção, iniciando-se no momento do diagnóstico até 24 h pós-parto.⁵³

A monitorização durante sua utilização deve ser realizada de forma rigorosa, através de parâmetros clínicos para prevenir a toxicidade. Devem ser pesquisados os reflexos tendíneos, a frequência respiratória e a diurese.⁵³

1.7.1.1. Sulfato de Magnésio: Mecanismo de Ação

A resistência (R) é inversamente proporcional à quarta potência do raio (r) ($R \propto 1/r^4$). Pequenas mudanças no lúmen do vaso (raio) poderão causar significativo efeito sobre a resistência.⁶⁵ Então, dos diversos fatores possivelmente envolvidos na regulação da resistência vascular, o magnésio pode estar implicado por causar modificações sobre o lúmen do vaso.⁶⁵ Assim, sugere-se que o magnésio tenha um importante papel na regulação da pressão sanguínea por modulação da reatividade do tono vascular e da resistência periférica total.⁶⁵⁻⁶⁸

O magnésio é o mais abundante e importante cátion bivalente intracelular, com uma variedade de funções.⁶⁵⁻⁶⁷ Acredita-se que o magnésio entre na célula através do gradiente de concentração e saia por transporte ativo. Os mecanismos para a entrada

celular não estão determinados, mas os canais e/ou as proteínas transportadoras podem ser importantes neste processo. Esses canais já foram identificados em alguns tecidos animais, porém ainda não foram determinados nas células vasculares.⁶⁵ Alguns desses mecanismos têm sido propostos, como a troca de $\text{Na}^+ - \text{Mg}^{2+}$. Este transporte do magnésio sódio-dependente é inibido pelo transporte $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ e pelas trocas $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$.⁶⁵

O aumento da concentração do magnésio extracelular causa vasodilatação e atenua os agonistas que induzem a vasoconstrição, enquanto concentrações diminuídas causam vasoconstrição e potencializam os agonistas que causam vasoconstrição. O mecanismo exato deste processo é incerto, mas provavelmente é influenciado pelas concentrações de cálcio que é o maior determinante da contração do músculo liso vascular. No espaço extracelular, o magnésio atua inibindo o transporte transmembrana do cálcio, diminuindo a entrada do cálcio com conseqüente diminuição da ação contrátil dos agentes vasoativos e no espaço intracelular atua como um antagonista do cálcio, modulando a ação vasoconstrictora.⁶⁵

Outra influência do magnésio sobre o tono vascular e a reatividade pode ser devido ao efeito sobre a atividade na bomba de Na^+/K^+ ATPase, que regula o transporte de Na^+ e K^+ e a formação do AMP e GMP cíclico, importantes fatores de modulação da vasodilatação.⁶⁵

Evidências sugerem que o magnésio também regula o processo de crescimento e diferenciação celular, os quais podem contribuir para a remodelação vascular na hipertensão. O aumento do magnésio extracelular estimula a síntese de DNA, proteínas e o metabolismo energético, sugerindo que sejam importantes fatores associados que causem mudanças na estrutura vascular.⁶⁵

Diante do exposto, tem sido reconhecido que concentrações extracelulares do magnésio influenciam o fluxo sanguíneo, a reatividade vascular e a pressão sanguínea

nos mamíferos. A hipomagnesemia causa vasoconstrição e hipertensão e o aumento do magnésio leva ao efeito inverso. Este mecanismo é sumarizado na figura dois.⁶⁵

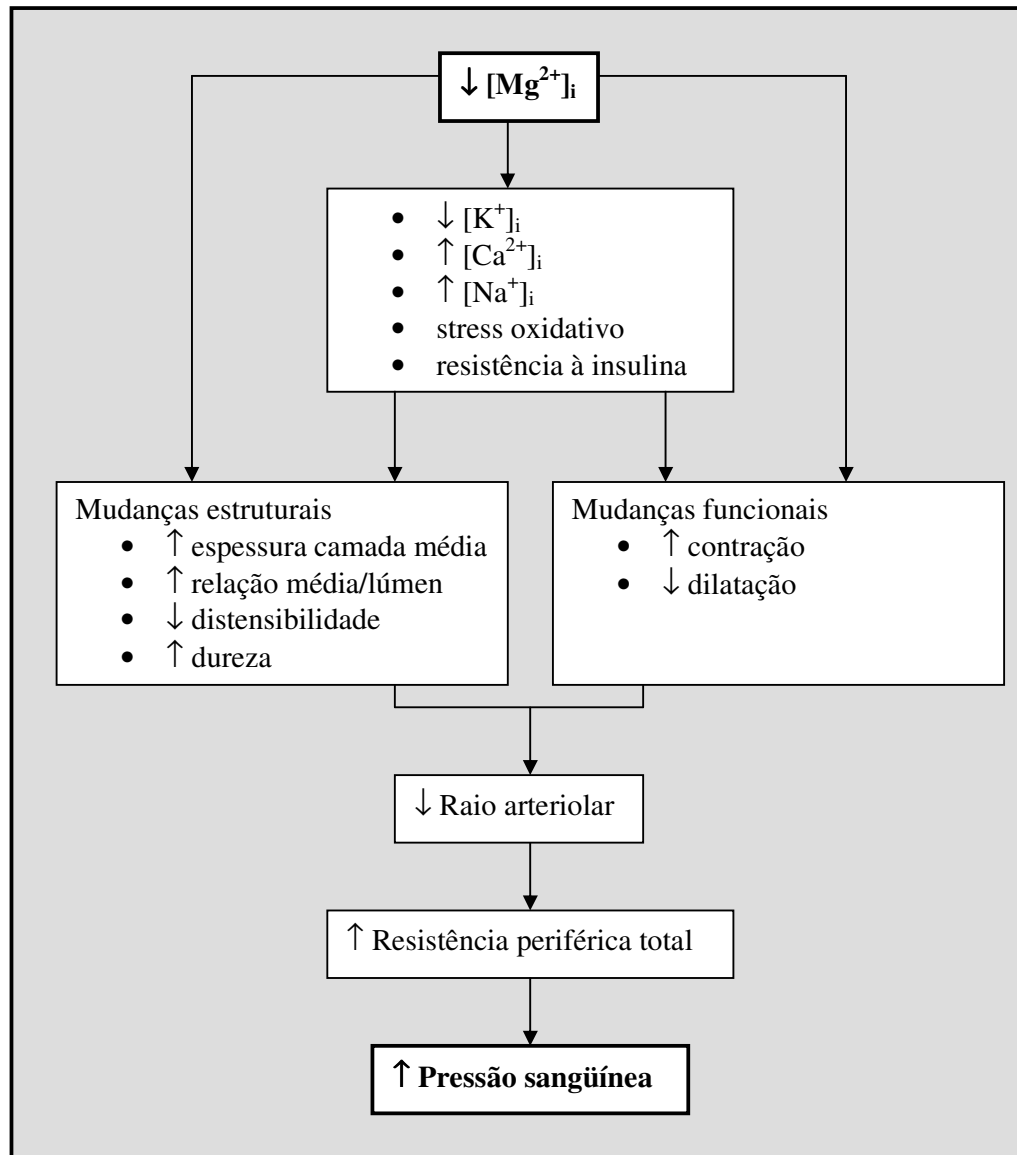


Figura 2: Mecanismo vascular através do qual a diminuição da concentração do magnésio intracelular influencia no processo hemodinâmico da patogênese da hipertensão (adaptado de Touyz, 2003).⁶⁵ Legenda: \uparrow - aumento; \downarrow - diminuição

Além da ação direta sobre o músculo liso vascular, o magnésio também modula a função endotelial. Assim, foi observado que a infusão de magnésio intra-arterial aumenta a vasodilatação endotélio-dependente no antebraço de humanos, um efeito provavelmente dependente da integridade endotelial. Desta forma, um endotélio intacto previne contra os efeitos prejudiciais de hipomagnesemia aguda, enquanto no endotélio lesado o efeito vasodilatador compensatório está ausente.⁶⁵

Também já se demonstrou que o magnésio diminui a pressão arterial e inibe a resposta induzida pelos receptores N-metil-D-aspartato na medula rostro ventrolateral, sugerindo, portanto, ação central e prevenção do dano neuronal.⁶⁹

O magnésio é considerado como um co-fator essencial nas funções enzimáticas, estando envolvido no metabolismo energético celular e é necessário para o funcionamento da bomba Na^+/K^+ ATPase. Atua como antagonista competitivo dos canais de cálcio e tem uma função estrutural no DNA, RNA e aminoácidos.^{66,67} Além de apresentar um papel antiinflamatório, agindo sobre a diminuição da produção de superóxidos e limpando os radicais livres.⁶⁷

Pouco se conhece a respeito das possíveis ações do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia. Sabe-se que a hipomagnesemia está relacionada com maior frequência ao aumento da pressão sanguínea em gestantes com pré-eclâmpsia.^{65,66} Contudo, já se descreveu concentração sérica do magnésio aumentada,^{65,70} ou mesmo sem diferença significativa, em mulheres com pré-eclâmpsia grave comparadas a gestantes saudáveis.⁷¹ Razões para estas diferenças não estão claras, mas a heterogeneidade das populações estudadas pode ser um fator importante.

1.7.1.2. Sulfato de Magnésio: Efeitos Hemodinâmicos Materno-Fetal

Diante do exposto, é possível que o sulfato de magnésio possa apresentar outros efeitos maternos e fetais, além da prevenção das convulsões na pré-eclâmpsia. Diversos efeitos podem decorrer da vasodilatação, como aumento do fluxo sanguíneo cerebral, o qual já foi demonstrado em ovelhas.⁷² Entretanto, em adultos saudáveis, não foram observadas alterações nos parâmetros da dopplervelocimetria na artéria cerebral média.⁶³

Por outro lado, nas mulheres com pré-eclâmpsia, que se associam a vasoespasmo cerebral, o sulfato de magnésio aumentou o fluxo sanguíneo nas artérias central da retina e ciliar posterior⁷³ e na artéria cerebral média da mãe,^{74,75} todas avaliadas através do índice de pulsatilidade. Este possível efeito vasodilatador melhora a isquemia e acarreta melhora da perfusão, prevenindo o dano celular, o edema cerebral e as convulsões. Vale destacar que os estudos comparando os vários agentes anticonvulsivantes ao sulfato de magnésio demonstraram melhores resultados com o sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia, e que os agentes comparados, como diazepam,⁵⁸ fenitoína⁵⁹ e coquetel de lítio,⁶⁰ não são vasodilatadores.

Cumpram ainda destacar que o magnésio pode promover redução da pressão arterial, através de seu efeito sobre o músculo liso vascular.⁷⁵ Sendo assim, Belfort *et al.* (1992) observaram uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica após infusão do sulfato de magnésio.⁷³ Entretanto, este efeito não foi observado sobre a pressão arterial diastólica.⁷⁴ Em outros estudos encontrou-se uma tendência à redução da pressão arterial, porém esta diferença não foi significativa.^{73,76}

Em relação à frequência cardíaca materna, Belfort *et al.*, em 1992 e 1993, não observaram diferenças estatisticamente significantes após a infusão do magnésio.⁷³⁻⁷⁵

Entretanto, em 1999, relatou-se um aumento significativo da frequência cardíaca materna.⁷⁶

Os efeitos do sulfato de magnésio sobre a circulação fetal foram estudados nas artérias cerebral média e renal do feto, não sendo encontrados diferenças significativas dos parâmetros dopplervelocimétricos, depois da utilização de 6 g de sulfato de magnésio. No entanto, além da amostra ter sido pequena, não houve diferenciação entre pacientes com pré-eclâmpsia grave ou leve.⁷⁵

De forma contrária, outro estudo evidenciou um aumento do índice de pulsatilidade na artéria cerebral média após a utilização do sulfato de magnésio, um efeito que persistiu mesmo depois dos ajustes feitos através da análise de covariância. Contudo, as pacientes não tinham distúrbios hipertensivos e estavam em tocólise com sulfato de magnésio por trabalho de parto prematuro. O próprio autor ressalta que esse aumento do índice de pulsatilidade pode ter sido devido ao trabalho de parto prematuro, ou seja, antes da infusão do sulfato de magnésio as pacientes já apresentavam baixo índice de pulsatilidade, devido ao estresse das contrações uterinas, e depois da inibição com o sulfato de magnésio este índice aumentou, retornando aos níveis normais.⁷⁷

No modelo utilizando cotilédones placentários de pacientes com pré-eclâmpsia para estudo da perfusão fetoplacentária, demonstrou-se uma redução da perfusão dos cotilédones depois da utilização do sulfato de magnésio.⁷⁸ Em outro modelo, utilizando vasos umbilicais de gestantes saudáveis, foi evidenciado vasodilatação das artérias umbilicais com e sem vasoconstrição mediada por um análogo do tromboxano A₂.⁷⁹

Observou-se, em outro estudo, um efeito de atenuação da vasoconstrição induzida pelo peróxido de magnésio sobre a placenta, sendo possível que este efeito ocorra apenas nas pacientes com vasoconstrição placentária. Os autores desse estudo

propõem utilização da dopplervelocimétrica para avaliar os efeitos do magnésio em pacientes com pré-eclâmpsia grave, onde a vasoconstricção está presente.⁸⁰

Entretanto, na artéria umbilical não se encontrou diferença significativa da relação S/D avaliada pela dopplervelocimetria, depois da utilização de 6 g de sulfato de magnésio em pacientes com pré-eclâmpsia.⁷⁵ Da mesma forma, também não se encontrou diferença estatisticamente significativa do índice de pulsatilidade na artéria umbilical. Vale, porém, destacar que essas pacientes estavam em tocólise com sulfato de magnésio por trabalho de parto prematuro.⁷⁷

Quanto ao fluxo uteroplacentário, em pacientes recebendo sulfato de magnésio para inibição do trabalho de parto prematuro, não se encontrou diferença estatisticamente significativa na média da relação S/D de ambos os vasos uterinos depois da administração de 6 g de sulfato de magnésio.⁷⁵ Entretanto, em outro estudo, foi observado uma diminuição do índice de pulsatilidade na média das duas artérias uterinas e em ambas, quando analisadas separadamente, mas essa diferença foi significativa apenas na artéria uterina direita e na média das duas artérias. O autor sugere que essa diferença parece não ter sido relacionada com a lateralidade da placenta e que se manteve estatisticamente significativa, mesmo depois da análise de covariância.⁷⁷

Estudos recentes sugerem que mulheres com pré-eclâmpsia apresentam uma diminuição da plasticidade das hemácias⁸¹ e que depois da administração do sulfato de magnésio há uma melhora desta plasticidade, podendo melhorar o aporte de oxigênio para o feto.⁸²

Tentando justificar a melhora do aporte de oxigênio para o feto após a utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia, um estudo encontrou um aumento do volume de fluxo sanguíneo na artéria uterina. Contudo, não houve diferença

significativa na avaliação de outros parâmetros como a velocidade de fluxo sanguíneo sistólica e diastólica e o índice de resistência nesse mesmo vaso. Isto pode ser explicado porque o índice de resistência é um parâmetro matemático calculado pela relação entre a velocidade de fluxo sanguíneo sistólico e diastólico. Assim, se ambos os parâmetros se elevam, o efeito no índice de resistência será praticamente nulo.⁸²

Em outra direção, quando se analisou a frequência cardíaca fetal, através da cardiocografia, não se encontrou diferença significativa antes e depois da utilização do sulfato de magnésio.^{75,83,84} Já se identificou, todavia, uma diminuição da variabilidade de curta duração da frequência cardíaca fetal (*short-term variation*)⁸³ e diminuição da quantidade de acelerações fetais.⁸⁴ Entretanto, esses achados não se associaram com pior prognóstico perinatal.^{83,84}

Diversas controvérsias existem em relação aos efeitos neonatais da utilização do sulfato de magnésio durante a gestação, sendo que tanto se observou diminuição da perfusão cerebral nestes recém-nascidos⁸⁵ como ausência de efeitos sobre a circulação cerebral.⁸⁶

Diante do exposto, sugere-se claramente algum efeito importante do sulfato de magnésio na hemodinâmica das pacientes com pré-eclâmpsia, provavelmente devido ao seu efeito vasodilatador sobre o músculo liso vascular. Além do que, pouco se tem na literatura para se firmar que o sulfato de magnésio ocasione uma diminuição da resistência vascular materna e fetal. Sendo assim, é de fundamental importância analisar os efeitos hemodinâmicos do magnésio sobre as artérias uterinas, bem como sobre as artérias umbilicais e cerebral média fetal, através da dopplervelocimetria, nas pacientes com pré-eclâmpsia grave. Este conhecimento poderá consolidar ainda mais a utilização do sulfato de magnésio ou até mesmo vir a ajudar a traçar uma melhor conduta para o acompanhamento da vitalidade fetal nas gestantes com pré-eclâmpsia.

Desta forma, o presente estudo foi realizado com o objetivo de comparar os índices dopplervelocimétricos da circulação materna e fetal antes e depois (com 20 minutos) da utilização do sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Objetivos

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Comparar os índices dopplervelocimétricos da circulação materna e fetal antes e depois (aos 20 minutos) da utilização do sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta).

2.2. Objetivos Específicos

Em gestantes com pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta) avaliadas através da dopplervelocimetria, antes e depois (aos 20 minutos) da administração do sulfato de magnésio para profilaxia anticonvulsivante:

1. Descrever as características biológica e obstétricas (idade materna, número de gestações, paridade, idade gestacional, associação com oligo-hidrânio e restrição do crescimento fetal);
2. Associar a presença de incisura protodiastólica bilateral das artérias uterinas e o diagnóstico de fetos centralizados, pré-centralizados e normais;
3. Comparar os parâmetros clínicos maternos: pressão arterial (sistólica, diastólica e pressão arterial média) e frequência cardíaca;
4. Comparar os índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas;
5. Comparar os índices dopplervelocimétricos da artéria umbilical;
6. Comparar os índices dopplervelocimétricos da artéria cerebral média fetal;
7. Comparar a distribuição de frequência da centralização e pré-centralização fetal.

Métodos

III. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo: foi desenvolvido um estudo observacional, analítico, do tipo coorte prospectivo, no qual cada participante serviu como seu próprio controle.

3.2. Local do Estudo: o estudo foi desenvolvido na Maternidade do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP). Encontra-se situado em Recife – Pernambuco – no Nordeste do Brasil. O IMIP é uma entidade filantrópica (sem fins lucrativos) que atende às comunidades carentes do estado e regiões próximas. É um hospital terciário, credenciado como hospital de ensino pelos Ministérios da Educação e da Saúde e como Centro de Referência Nacional e Estadual na área Materno-Infantil para o Ministério da Saúde e Sistema Único de Saúde (SUS)-PE, respectivamente.

Na Maternidade do IMIP, são assistidos anualmente cerca de 6.000 partos, com um elevado percentual de gestações de alto-risco (em torno de 50%). O hospital apresenta uma frequência de 12,5% de síndromes hipertensivas e uma alta incidência de gestantes com eclâmpsia, em torno de um para 135 partos.¹⁴

O Serviço de Medicina Fetal (SEMEFE), funcionando desde março de 2002, é responsável pelo diagnóstico e acompanhamento ultra-sonográfico pré-natal de todas as gestações internadas na enfermaria de alto-risco da maternidade. Realiza ultrasonografias diariamente, assim como consultas ambulatoriais para aconselhamento especializado. Consta de cinco médicos obstetras especialistas em Medicina Fetal.

3.3. Período de Coleta de Dados: a coleta de dados foi realizada no período de janeiro a julho de 2006.

3.4. População do Estudo: gestantes com pré-eclâmpsia grave internadas na Maternidade do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira. De acordo com estudo recentemente realizado no IMIP, as gestantes com pré-eclâmpsia grave admitidas na Instituição têm em média 25 anos, 55% são primíparas e a idade gestacional média na admissão fica em torno de 34 semanas.⁸⁷

3.5. Amostra

A amostra foi obtida por conveniência, selecionando-se as gestantes com pré-eclâmpsia grave atendidas na triagem obstétrica do IMIP, no turno da manhã, de segunda a sexta, de acordo com sua elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão).

3.6. Tamanho Amostral

Como não dispomos de dados suficientes na literatura, relacionados aos diferentes parâmetros dopplervelocimétricos, bem como nos vários vasos sanguíneos que foram analisados no presente estudo, foi realizado um estudo piloto utilizando as primeiras 36 pacientes. Posteriormente, foi realizada a análise estatística dos dados preliminares obtidos e determinado o melhor parâmetro a ser utilizado para cálculo do adequado tamanho amostral. O cálculo foi feito através da seguinte fórmula para variáveis contínuas:⁸⁸

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

Onde:

N = número de participantes

$Z\alpha$ = escore Z do erro alfa (1,96 para um erro alfa de 5%)

$Z\beta$ = escore Z do erro beta (1,282 para um poder de 90%)

σ^2 = variância, correspondendo ao quadrado do desvio-padrão

δ = diferença entre a média de cada grupo ($\mu_1 - \mu_2$)

Desta forma, utilizou-se para o cálculo do tamanho amostral o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média. Considerou-se um desvio padrão de 0,37 e uma diferença de média de 0,20 para se ter uma diferença clinicamente significativa. Obteve-se um valor de 36 sujeitos para um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 0,20. Prevendo-se uma taxa de perdas de 20% foram selecionadas 44 participantes para a pesquisa.

3.7. Critérios e Procedimentos para Seleção das Participantes

3.7.1. Critérios de Inclusão

- ❖ Diagnóstico clínico e laboratorial de pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta) ou iminência de eclâmpsia
- ❖ Idade gestacional acima de 28 semanas
- ❖ Gestação única
- ❖ Feto vivo
- ❖ Realização da dopplervelocimetria obstétrica antes e após o término da infusão intravenosa do sulfato de magnésio

3.7.2 Critérios de Exclusão

- ❖ Complicações gestacionais conhecidas
- ❖ Doenças maternas associadas conhecidas
- ❖ Anomalias fetais conhecidas

- ❖ Sangramento genital
- ❖ Descolamento prematuro de placenta normoinserida
- ❖ Amniorrexe prematura
- ❖ Trabalho de parto
- ❖ Síndromes hipertensivas mais graves
- ❖ Díástole ausente ou reversa na artéria umbilical
- ❖ Tabagismo
- ❖ Administração de corticoterapia antes do uso do sulfato de magnésio
- ❖ Ingestão de alguma medicação ou droga ilícita nas últimas 12h

3.7.3. Procedimentos para Seleção das Participantes

O pesquisador ficou na triagem obstétrica no período de janeiro a julho de 2006, diariamente, no turno da manhã. Este identificou as possíveis pacientes candidatas ao estudo e aplicou a lista de checagem (Apêndice 1). Se a paciente fosse candidata à inclusão no estudo, recebia explicações sobre o motivo da pesquisa e sua importância. Caso concordasse em participar, era solicitada a sua assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2).

Desta forma, foram selecionadas 44 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta) ou iminência de eclâmpsia. Destas, três pacientes foram excluídas do estudo, pois durante a realização do exame ultra-sonográfico diagnosticou-se uma gestação gemelar e duas apresentavam díástole zero ou reversa na artéria umbilical ao exame dopplervelocimétrico. Das 41 pacientes uma se recusou a participar, restando 40 gestantes para o estudo (Figura 3).

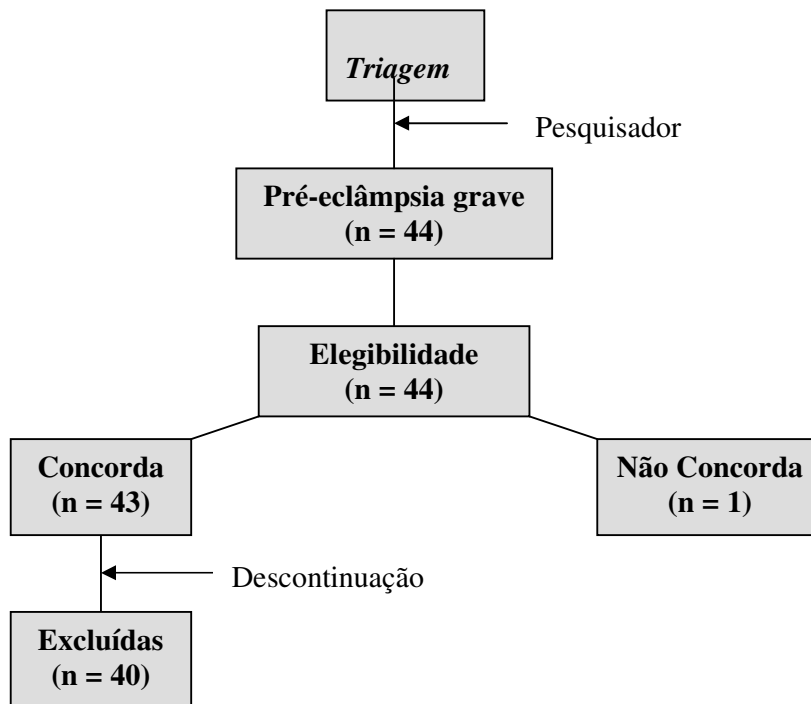


Figura 3: Fluxograma de critérios de seleção das participantes.

3.8. Variáveis

3.8.1. Variáveis Descritivas

Característica biológica

- ❖ Idade materna

Características obstétricas

- ❖ Idade gestacional
- ❖ Número de gestações
- ❖ Paridade
- ❖ Oligo-hidrânio
- ❖ Restrição de crescimento intra-útero
- ❖ Diagnóstico na gestação

- ❖ Incisura protodiastólica

3.8.2. Variáveis de Análise

3.8.2.1. Variáveis Dependentes

Parâmetros clínicos maternos

- ❖ Pressão arterial sistólica
- ❖ Pressão arterial diastólica
- ❖ Pressão arterial média
- ❖ Frequência cardíaca materna

Variáveis dopplervelocimétricas

- ❖ Índices dopplervelocimétricos (índice de resistência, índice de pulsatilidade e relação S/D) nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média fetal
- ❖ Relação umbilical/cerebral média
- ❖ Diagnóstico fetal (pré-centralização e centralização fetal)
- ❖ Doppler fetal (normal e alterado)

3.8.2.2. Variável Independente

- ❖ Tempo da dose de ataque (Antes e Depois)

3.9. Definição de Termos e Variáveis

3.9.1. Termos Adotados

- ❖ Hipertensão – definida como aumento dos níveis pressóricos, sendo ≥ 140 mmHg a sistólica e/ou ≥ 90 mmHg a diastólica.⁴

- ❖ Proteinúria – a partir de 300 mg nas 24 h ou proteinúria de fita de 2+ ou mais em amostra isolada ou 1+ em duas amostras.⁴
- ❖ Pré-eclâmpsia – hipertensão e proteinúria presentes acima da 20ª semana de gravidez.⁴
- ❖ Pré-eclâmpsia grave e pura (critério de inclusão) – presença de qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas em paciente com pré-eclâmpsia: pressão sistólica \geq 160 mmHg e/ou diastólica \geq 110 mmHg, proteinúria \geq 2 g/l nas 24 horas ou proteinúria de fita de 3+ ou mais, manifestações clínicas de iminência de eclâmpsia, oligúria, creatinina \geq 1,2 mg%, edema agudo de pulmão ou cianose, achados laboratoriais característicos da síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia), achados fundoscópicos de papiledema ou exsudatos retinianos.⁴
- ❖ Pré-eclâmpsia superposta (critério de inclusão) – presença de hipertensão crônica associada ao aumento súbito dos níveis pressóricos e/ou da proteinúria ou evidência de alguma disfunção orgânica, através de sintomas ou exames laboratoriais.⁴ Foram incluídas apenas as gestantes com pré-eclâmpsia superposta que apresentaram pressão sistólica \geq 160 mmHg e/ou diastólica \geq 110 mmHg e/ou sinais clínicos de iminência de eclâmpsia.
- ❖ Iminência de eclâmpsia (critério de inclusão) – presença, em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, de alguns desses sinais e sintomas: cefaléia contínua, escótomas, turvação visual, dor epigástrica e dor em hipocôndrio direito.⁴
- ❖ Gestação única (critério de inclusão) – definido como sendo a presença de um feto na cavidade uterina diagnosticado através da ultra-sonografia.
- ❖ Feto vivo (critério de inclusão) – ausculta fetal positiva na admissão, seja através do estetoscópio de Pinard ou do sonar Doppler, e confirmada pela ultra-sonografia quando a ausculta, inicialmente, for negativa.

- ❖ Complicações gestacionais (critério de exclusão) – qualquer intercorrência associada à gravidez, como diabetes, incluindo outras desordens hipertensivas como, eclâmpsia, síndrome HELLP, hipertensão crônica e pré-eclâmpsia superposta com níveis pressóricos leves, diagnosticadas anteriormente ao início da aplicação do protocolo desta pesquisa ou mesmo durante o acompanhamento das pacientes.
- ❖ Doenças maternas associadas (critério de exclusão) – qualquer doença clínico-cirúrgica associada à gravidez, como insuficiência cardíaca, doenças auto-imunes, insuficiência renal, cardiopatias, pneumopatias etc., diagnosticadas anteriormente à gestação ou mesmo durante o acompanhamento das pacientes no período do estudo.
- ❖ Anomalias fetais (critério de exclusão) – qualquer anomalia fetal suspeita ou confirmada através da ultra-sonografia, diagnosticadas anteriormente ao início da aplicação do protocolo desta pesquisa ou durante o acompanhamento das pacientes no período do estudo.
- ❖ Sangramento genital (critério de exclusão) – qualquer sangramento genital sem diagnóstico confirmado ou que leve à suspeita clínica de doenças obstétricas.
- ❖ Descolamento prematuro de placenta normoinserida (critério de exclusão) – definido como sendo os casos suspeitos clinicamente (dor em baixo ventre, hemorragia genital de início súbito e hipertonia uterina) da separação da placenta normalmente inserida no seu sítio de implantação, antes do nascimento do concepto e após a 20^a semana de gestação.⁸⁹
- ❖ Amniorrexe prematura (critério de exclusão) – casos suspeitos ou confirmados de ruptura das membranas ovulares ocorrendo antes de iniciado o trabalho de parto.⁹⁰ Pode ser diagnosticada no início do estudo ou mesmo durante o acompanhamento das pacientes no período da pesquisa.

- ❖ Trabalho de Parto (critério de exclusão) – definido como sendo a presença de contrações uterinas associada a modificações do colo do útero.⁸⁹
- ❖ Síndromes hipertensivas mais graves (critério de exclusão) – gestantes com níveis pressóricos elevados (pressão arterial sistólica > 180 mmHg e pressão arterial diastólica > 120 mmHg) e que durante a avaliação do médico assistente foi realizada imediatamente a administração de antihipertensivo (hidralazina) ou nos casos de iminência de eclampsia, àquelas pacientes que apresentavam níveis pressóricos semelhantes ao da pré-eclâmpsia grave (pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg e pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg).
- ❖ Diástole ausente ou reversa na artéria umbilical (critério de exclusão) – diagnóstico realizado através da dopplervelocimetria da artéria umbilical que consiste na ausência (diástole zero) ou inversão do fluxo diastólico (diástole reversa).²⁶
- ❖ Tabagismo (critério de exclusão) – definido como o hábito de fumar durante a gestação, independentemente do número de cigarros.
- ❖ Administração de corticoterapia (critério de exclusão) – uso do corticóide para a aceleração da maturidade pulmonar fetal^{55,56} realizado *antes* da administração do sulfato de magnésio, o qual pode ocasionar efeitos de curta duração sobre o fluxo sanguíneo fetal.⁹¹
- ❖ Ingestão de qualquer medicação ou droga ilícita utilizada nas últimas 12h (critério de exclusão) – uso de qualquer medicação utilizada *antes* da administração do sulfato de magnésio. Algumas medicações podem alterar o fluxo fetoplacentário e uteroplacentário, podendo causar um viés de seleção. Por exemplo: a nifedipina tem resultados conflitantes sobre seu efeito no fluxo sanguíneo materno-fetal.⁹²

3.9.2. Variáveis Descritivas (Biológicas e Obstétricas)

- ❖ Idade materna – variável numérica, contínua, expressa em anos, conforme informação da paciente.
- ❖ Idade gestacional no início do estudo – variável numérica, contínua, em semanas completas, calculada a partir da data da última menstruação (DUM), desde que conhecida e confiável, confirmada pelo primeiro exame ecográfico. Quando a paciente não soube referir a DUM e/ou houve discordância com o exame ultrasonográfico, a datação da gestação foi realizada com base na primeira ultrasonografia.
- ❖ Número de gestações – variável numérica, discreta, correspondendo ao número de gestações, conforme informação da paciente.
- ❖ Paridade – variável numérica, discreta, correspondendo ao número de partos (conceptos pesando 500 g ou mais), conforme informação da paciente.
- ❖ Oligo-hidrânio – variável dicotômica, tipo sim/não, determinada pela ultrasonografia através da medida do índice de líquido amniótico, sendo considerado oligo-hidrânio quando o valor encontrado for menor ou igual a cinco.⁹³
- ❖ Restrição de crescimento intra-útero – variável dicotômica, tipo sim/não, determinada pela ultra-sonografia, quando a estimativa de peso fetal encontrar-se abaixo do percentil 10 para a idade gestacional.⁵⁴
- ❖ Diagnóstico da gestação – variável categórica, correspondendo à classificação das síndromes hipertensivas. Pode ser considerada como pré-eclâmpsia grave, pré-eclâmpsia superposta e iminência de eclâmpsia.⁴
- ❖ Incisura protodiastólica – definido como uma incisura (depressão) no início da fase diastólica da onda dopplervelocimétrica da artéria uterina. Variável categórica, correspondendo à presença ou ausência de incisura protodiastólica das artérias

uterinas. Recodificada como ausente/unilateral e bilateral, conforme resultado da dopplervelocimetria.

3.9.3. Variáveis de Análise

3.9.3.1. Parâmetros Clínicos Maternos

- ❖ Pressão arterial sistólica (PAS) – valor da pressão arterial sistólica em mmHg. Variável numérica, contínua.
- ❖ Pressão arterial diastólica (PAD) – valor da pressão arterial diastólica em mmHg. Variável numérica, contínua.
- ❖ Pressão arterial média (PAM) – valor da pressão arterial média em mmHg, calculada pela fórmula: pressão sistólica (PAS) mais duas vezes a pressão diastólica (PAD) dividido por três, sendo representada por $(PAS + 2PAD)/3$. Variável numérica, contínua.
- ❖ Frequência cardíaca materna – número de batimentos cardíacos por minuto. Variável numérica, discreta.

3.9.3.2. Parâmetros Dopplervelocimétricos

- ❖ Índice de resistência – variável numérica, contínua, calculada a partir da relação entre a velocidade de fluxo sistólico e diastólico: velocidade máxima sistólica menos a velocidade máxima diastólica, dividido pela velocidade máxima sistólica, representado por $(S-D)/S$ (Figura 1).²⁹
- ❖ Índice de pulsatilidade – variável numérica, contínua, calculada a partir da relação entre a velocidade de fluxo sistólico e diastólico: velocidade máxima sistólica menos a velocidade máxima diastólica dividido pela média das duas velocidades, representado por $(S-D)/\text{média}$ (Figura 1).³⁰

- ❖ Relação Sístole/Diástole – variável numérica, contínua, calculada a partir da relação entre a velocidade de fluxo sistólico e diastólico: velocidade máxima sistólica dividida pela velocidade máxima diastólica, representado por S/D (Figura 1).³¹

Os referidos índices foram medidos por duas vezes consecutivas para cada vaso (artérias uterinas, artéria cerebral média e umbilical) por dois ultra-sonografistas diferentes, sendo considerado para análise a média aritmética dos quatros valores.

- ❖ Relação umbilical/cerebral média – variável numérica, contínua, calculada pela relação entre a média do índice da artéria umbilical (AUM) e a média do índice da artéria cerebral média (ACM).⁴⁹
- ❖ Centralização fetal – variável dicotômica, do tipo sim/não, definida a partir do valor da relação AUM/ACM, calculada pelo índice de pulsatilidade, acima do percentil 95 para a idade gestacional.^{49,94}
- ❖ Pré-centralização – variável dicotômica, do tipo sim/não, definida pela alteração do índice de pulsatilidade na artéria umbilical, acima do percentil 95 para a idade gestacional, ou na artéria cerebral média, abaixo do percentil 5 para a idade gestacional.⁹⁴

3.9.3.3. Variável Independente

- ❖ Tempo da dose de ataque (Antes e Depois) – definido como o intervalo de tempo entre o exame inicial (antes) e o segundo exame, após 20 minutos (depois) da administração intravenosa do sulfato de magnésio.

3.10. Acompanhamento das Participantes

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as pacientes eram encaminhadas à sala de ultra-sonografia do Serviço de Medicina Fetal do IMIP em cadeira de rodas e mantidas em repouso por 30 minutos, verificando-se a frequência cardíaca, a pressão arterial e repetindo-se o exame de proteinúria de fita.

Confirmando-se o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, ou iminência de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia superposta, os parâmetros clínicos (frequência cardíaca e pressão arterial) eram anotados e realizado o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas, umbilicais e cerebral média. Logo após este primeiro exame, administrou-se a dose de ataque – 6 g por via intravenosa – do sulfato de magnésio, em 20 minutos, sob a supervisão do pesquisador, na sala da medicina fetal. Durante a infusão, era realizada uma ultra-sonografia obstétrica para avaliação do crescimento e vitalidade fetal.

Ressalta-se que o Serviço de Medicina Fetal do IMIP se encontra situado na enfermaria de gestação de alto-risco, onde se encontram todos os equipamentos e insumos necessários para a assistência materna e fetal, caso ocorra alguma intercorrência durante a realização do exame.

Depois da administração da dose de ataque do sulfato de magnésio, era instalada a manutenção (1 g/h), repetindo-se a avaliação clínica materna (pressão arterial e frequência cardíaca) e novo estudo dopplervelocimétrico após 20 minutos. Posteriormente, as paciente eram encaminhadas ao plantão obstétrico para definição da melhor conduta a ser realizada (Figura 4).

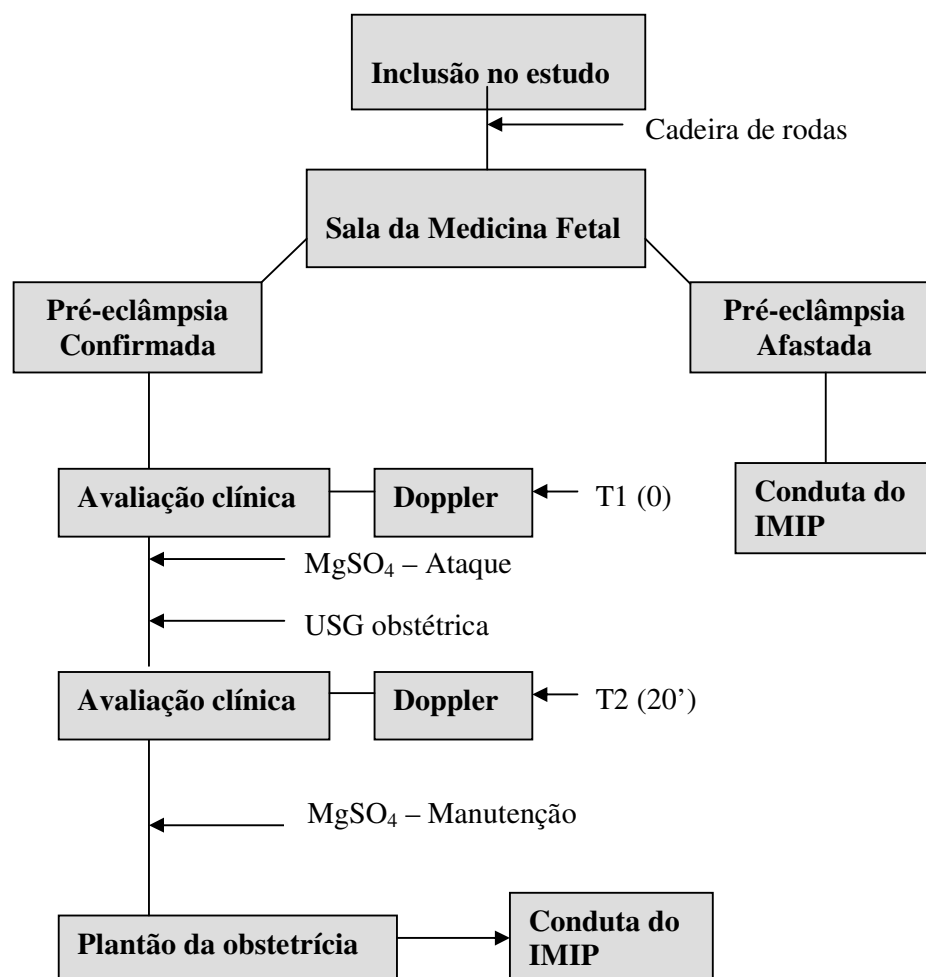


Figura 4 – Fluxograma de acompanhamento das participantes.

3.11. Procedimentos, Testes, Técnicas e Exames

- ❖ **Procedimentos para aferição da pressão arterial** – para aferição da pressão arterial materna, foi utilizado um esfigmomanômetro aneróide da marca Tycos®, com manguito de 14 cm x 53 cm. A medida inicial para realização do diagnóstico de pré-eclâmpsia grave foi realizada por duas vezes consecutivas, com a paciente sentada, mantendo o braço direito no nível do coração, após repouso de 30 minutos em decúbito lateral esquerdo, sendo considerado o último valor. Após o ataque do sulfato de magnésio, nova aferição da pressão arterial foi realizada apenas uma vez

pelo pesquisador, sempre com a paciente sentada. A pressão diastólica foi determinada pela fase V de Korotkoff (desaparecimento).^{4,15} Todas as aferições foram realizadas pelo mesmo observador (o pesquisador), sempre com o mesmo esfigmomanômetro calibrado mensalmente e exclusivo para a pesquisa.

- ❖ **Procedimento para determinação da proteinúria** – foi medida inicialmente em duas amostras de urina coletadas com intervalo de 30 minutos, pelo mesmo pesquisador, através de fita de Labstix®. A fita foi acondicionada em local e temperatura adequados. O valor qualitativo foi expresso em uma escala de uma a quatro cruces (+).
- ❖ **Terapêutica com o sulfato de magnésio** – adotou-se o esquema de Zuspan,⁶⁴ conforme preconizado no Manual de Normas da Instituição,⁵³ correspondendo a 6g intravenosa (dose de ataque) e a seguir infusão de 1 g/h (manutenção). Foi utilizada a apresentação do sulfato de magnésio a 10%, cada frasco-ampola contendo 10 ml da solução. Para a realização do ataque foi preparada uma solução com 40 ml de soro glicosado a 5% e 60 ml de sulfato de magnésio a 10%, que correu em bomba de infusão por 20 minutos. Para a realização da manutenção foi preparada uma solução com 440 ml de soro glicosado a 5% e 60 ml de sulfato de magnésio a 10%, programada para correr em bomba de infusão em 6 h. Após término da segunda dopplervelocimetria, a paciente foi encaminhada ao plantão obstétrico, sendo reavaliada a cada 6h pelo plantonista. Foram considerados os seguintes parâmetros clínicos: frequência respiratória de pelo menos 14 incursões por minuto, reflexos patelares presentes bilateralmente e normoativos e diurese superior a 25 ml/h.⁵³ Caso fosse encontrado algum desses parâmetros alterados, a manutenção do sulfato de magnésio era suspensa até a normalização do quadro clínico.

❖ **Procedimento para realização da dopplervelocimetria** – foi realizada com equipamento da marca Toshiba®, modelo Corevision (SSA-350A). O fluxo sanguíneo foi obtido utilizando equipamento com sistema triplex (imagem bidimensional, Doppler colorido e Doppler pulsátil) e mapeamento em cores, acoplado a um transdutor convexo de 3,75 MHz. Após boa audição e visualização dos sinais, a imagem foi congelada, realizando-se planigrafia da onda com calibradores eletrônicos. Com o ajuste adequado do ângulo entre o cursor e o vaso, as medidas de velocidade sistólica, diastólica e média foram fornecidas automaticamente pelo equipamento.

Os exames foram realizados com a paciente em posição semi-sentada (Semi-Fowler), objetivando evitar hipotensão postural. Os sonogramas dos vasos foram obtidos durante a inatividade fetal (período de repouso), em períodos de apnéia (ausência de movimentos respiratórios) e ausentes contrações uterinas. Foram utilizados filtros de baixa frequência de 100 hertz, para minimizar as chances de erros causados pelo movimento das paredes vasculares e analisados os sonogramas com no mínimo seis ondas uniformes. O tamanho da amostra de volume foi ajustado de acordo com o diâmetro do vaso estudado, variando de 6 a 9 mm, com ângulo de insonação menor que 30° e velocidade de 100 cm/s. Todos os exames foram realizados pelo pesquisador principal e repetidos por outro ultra-sonografista (ambos especialistas em medicina fetal). Cada um tomou duas diferentes medidas em cada vaso, sendo considerado como resultado final a média das quatro medidas.

A potência acústica do modo Doppler com mapeamento em cores manteve-se abaixo dos padrões estabelecidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1976 e pela *Federation International Gynecology and Obstetrics* (FIGO) em 1991

para a ultra-sonografia fetal, com intensidade média do pico espacial temporal de 57 mW/cm².⁵⁰

- ❖ **Doppler das artérias uterinas** – para localização da artéria uterina, o transdutor foi colocado na região inguinal de forma para-sagital na união cérico-ístmica, 2 a 3 cm medial à espinha ilíaca ântero-superior. Nesta posição encontraram-se as artérias uterinas, desde a divisão anterior de suas respectivas artérias ilíacas internas, e com o Doppler colorido visualizou-se o cruzamento da artéria uterina com a ilíaca externa. Apesar da imagem deste cruzamento entre as artérias ser artefato devido ao plano diagonal em que se insona a pelve, é muito útil na sua identificação e na padronização deste método. O volume da amostra do Doppler pulsátil foi colocado na porção proximal da artéria uterina, obtendo a onda. As vantagens de utilizar a artéria uterina ao invés das artérias arqueadas e radiais são porque sua porção proximal é de fácil identificação, o sinal é adequado, podendo ser visualizado em todos os casos e é um vaso de diâmetro maior, refletindo melhor o total da resistência ao fluxo sanguíneo da vasculatura uteroplacentária.
- ❖ **Doppler da artéria umbilical** – após a visualização do cordão umbilical com o mapeamento em cores, colocou-se o cursor no lúmen do vaso paralelo à onda ultra-sônica e obteve-se o sonograma. As medidas foram realizadas na inserção placentária, por melhor representar o fluxo fetoplacentário.⁹⁵
- ❖ **Doppler da artéria cerebral média fetal** – para sua localização, obteve-se primeiramente um corte transversal do pólo cefálico, incluindo o tálamo e o cavum do septo pelúcido (plano em que o diâmetro biparietal é mensurado). A seguir, movimentando o transdutor caudalmente, em direção à base do crânio, no plano paralelo ao plano previamente tomado, identificou-se a asa maior do osso esfenoide entre a fossa média e anterior. Utilizou-se então o mapeamento em cores para

identificar o polígono de Willis, e a artéria cerebral média foi facilmente identificada como o maior ramo ântero-lateral do polígono, que se dirige à borda lateral da órbita. Evitou-se a compressão do abdome materno, uma vez que a compressão do pólo cefálico fetal pode levar a alterações nos exames realizados nas artérias intracranianas. O cursor foi posicionado no lúmen da artéria cerebral média, distal ao polígono de Willis.^{46,50,52}

- ❖ **Procedimento para realização da ultra-sonografia** – foi realizada com o mesmo equipamento que realizou a dopplervelocimetria, da marca Toshiba®, modelo Corevision (SSA-350A). O exame foi realizado no período de administração do ataque do sulfato de magnésio, com o objetivo de avaliar o crescimento, vitalidade fetal, localização placentária, medida do índice de líquido amniótico e morfologia do feto.

3.12. Critérios para Exclusão dos Casos durante o Estudo

- ❖ Recusa da paciente em prosseguir os procedimentos, mesmo depois de assinado o termo de consentimento.
- ❖ Diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, pré-eclâmpsia superposta e iminência de eclâmpsia não confirmados.
- ❖ Trabalho de parto espontâneo durante a realização do sulfato de magnésio.
- ❖ Anomalias fetais, complicações gestacionais e doenças maternas diagnosticadas durante o estudo.
- ❖ Diagnóstico de gestação gemelar.
- ❖ Diagnóstico de diástole ausente ou reversa na artéria umbilical.

3.13. Coleta de Dados

3.13.1. Instrumento para Coleta de Dados

Os dados foram coletados utilizando um formulário padrão, com perguntas fechadas, pré-codificado para entrada dos dados no computador (Apêndice 3).

3.13.2. Procedimentos para Coleta de Dados

Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador. Este aplicou a lista de checagem (Apêndice 1) nas pacientes candidatas ao estudo, para incluí-las na pesquisa. Posteriormente, aplicou-se o protocolo do estudo e os formulários foram preenchidos, registrando os resultados da avaliação clínica e dopplervelocimétrica.

Cópias fotográficas dos resultados de cada dopplervelocimetria foram impressas para cada paciente, contendo os sonogramas e os valores dos parâmetros dopplervelocimétricos de cada vaso.

3.13.3. Controle de Qualidade das Informações

Os formulários foram preenchidos diariamente pelo pesquisador envolvido e arquivados em pasta específica para a pesquisa, no Departamento de Pesquisa do IMIP. Foram revisados, em blocos de dez, pelo próprio pesquisador e seu orientador. Em se constatando ausência ou incorreção de informações, foram consultados os prontuários e os sonogramas para elucidação das dúvidas.

3.14. Processamento e Análise dos Dados

3.14.1. Processamento dos Dados

Todos os formulários foram digitados em banco de dados específico criado no programa, de domínio público, Epi-Info 3.3.2 (fevereiro de 2005).

A digitação dos dados foi realizada após revisão dos formulários, em blocos de dez, pelo pesquisador envolvido no projeto. Mensalmente este banco de dados foi revisado pelo pesquisador, obtendo listagem das variáveis e corrigindo eventuais inconsistências ou falta de informações a partir da consulta aos formulários.

Também foi realizada dupla digitação, com a participação de pessoas e épocas diferentes. Após a digitação, os bancos de dados foram comparados. No caso da constatação de inconsistências ou ausência de informações, os formulários foram consultados.

Ao final da digitação, foram novamente obtidas listagens, para a correção final e criação do banco de dados definitivo, que foi então utilizado para análise estatística.

3.14.2. Análise dos Dados

As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados específico montado no programa estatístico Epi-info, versão 3.3.2. Entretanto, a análise estatística foi realizada com a utilização do programa Minitab, versão 14.2.

Obtiveram-se tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas, descrevendo as características biológicas e obstétricas das participantes. Medidas de tendência central e de dispersão foram calculadas para as variáveis numéricas. O teste exato de Fischer foi utilizado para avaliar a associação da presença e ausência de incisura protodiastólica bilateral com o diagnóstico fetal realizado através da dopplervelocimetria.

A comparação das médias dos parâmetros clínicos e dopplervelocimétricos (variáveis numéricas) entre as duas medidas (antes e depois da utilização do sulfato de magnésio) de cada indivíduo foi realizada através do teste “*t*” de *Student* pareado.

O teste χ^2 de Stuart-Maxwell foi utilizado para comparação do diagnóstico fetal através da dopplervelocimetria (normal, pré-centralizado e centralizado) com a utilização do sulfato de magnésio.

Em todas as etapas da análise, foi adotado o nível de significância de 5%.

3.15. Aspectos Éticos

Em nosso estudo, foram avaliados os efeitos imediatos do sulfato de magnésio sobre o fluxo uteroplacentário e fetoplacentário. Para isto, a avaliação dos resultados perinatais não seria o método ideal, pois seria necessário avaliar os resultados em longo prazo. Os métodos invasivos seriam de pouca praticabilidade, pois acarretam riscos materno-fetais elevados. Dessa forma, precisaríamos de um método que demonstrasse os efeitos da droga tão logo eles se manifestassem.

A dopplervelocimetria é um método não-invasivo, relativamente de baixo custo, exige pouco tempo para sua realização, podendo ser repetido facilmente, com boa reprodutibilidade, boa aceitação pelas pacientes e sem riscos materno-fetais. Trata-se de uma metodologia inócua e sem efeito deletério para o concepto.

A presente pesquisa respeitou os postulados da Declaração de Helsinque, emendada em Hong-Kong, e atendeu à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto inicial foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, sendo iniciado somente após sua aprovação (Apêndice 4).

Trata-se de um estudo de coorte, de curta duração, em que não foi alterada a rotina do serviço. Apenas foram observadas as alterações da dopplervelocimetria obstétrica após a utilização do sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia grave. Além disso, o exame dopplervelocimétrico já é habitualmente realizado nessas

pacientes. Apenas cada paciente foi submetida a três exames adicionais por dois diferentes ultra-sonografistas.

A dopplervelocimetria e o Sulfato de Magnésio já são realizados de rotina neste grupo de pacientes para a definição de conduta e prevenção das convulsões, respectivamente. Desta forma, todas as pacientes receberam o tratamento padronizado no serviço para as síndromes hipertensivas.

Da mesma forma, a ultra-sonografia obstétrica, que também é realizada como rotina na admissão destas pacientes, para avaliação das condições fetais, foi feita no período em que a paciente encontrava-se realizando o ataque do sulfato de magnésio.

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentavam distúrbios hipertensivos mais graves, como a eclâmpsia, ou situações de emergência como descolamento prematuro de placenta normoinserida, além dos fetos com diagnóstico de sofrimento, demandando a interrupção imediata da gravidez.

Todas as pacientes foram devidamente esclarecidas sobre os objetivos do trabalho e somente foram incluídas caso concordassem em participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

A separata do artigo para publicação já se encontra pronta e deverá ser submetida à aprovação de revista indexada de circulação internacional (Apêndice 5). Dois artigos de revisão foram submetidos e aprovados para publicação na revista FEMINA, sendo um publicado (Apêndice 6) e outro aguardando em lista para publicação (Apêndice 7).

Resultados

IV. RESULTADOS

No período do estudo, foram envolvidas 40 participantes. A idade materna média foi de 27 anos \pm 7,42 (média \pm DP) com uma variação de 15 a 44 anos e idade gestacional média na realização do exame dopplervelocimétrico de 35,2 semanas \pm 3,43 (média \pm DP), variando de 28 a 41 semanas (Tabela 1).

Tabela 1 – Características biológicas e obstétricas das gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Característica	Média \pm DP	Mediana	Variação
* Idade (anos)	27 \pm 7,42	25,5	15 – 44
* Paridade	0,7 \pm 1,26	0	0 – 6
* Gestações	2,1 \pm 1,73	1,5	1 – 8
* Idade gestacional (semanas)	35,2 \pm 3,43	36	28 – 41

As pacientes eram assim distribuídas quanto à classificação das síndromes hipertensivas: 72,5% de pré-eclâmpsia grave; 22,5% de iminência de eclâmpsia; e 5,0% de pré-eclâmpsia superposta. Algumas gestantes apresentavam-se com oligo-hidrânio (17,5%) e restrição de crescimento intra-útero (22,5%). A maioria dessas pacientes era nulípara (62,5%), 42,5% encontravam-se no termo da gestação e 57,5% apresentavam incisura protodiastólica bilateral ao exame dopplervelocimétrico da artéria uterina materna (Tabela 2).

Tabela 2 – Características obstétricas das gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Característica	N	Frequência (%)	IC% (95%)
* Primíparas	20	50,0	33,8 - 66,2
* Nulíparas	25	62,5	45,8 - 77,3
* Idade gestacional (semanas)			
28 † 32	7	17,5	7,3 - 32,8
32 † 35	6	15,0	5,7 - 29,8
35 † 37	10	25,0	12,7 - 41,2
≥ 37	17	42,5	27,0 - 59,1
* Incisura protodiastólica			
Ausente/Unilateral	17	42,5	27,0 - 59,1
Bilateral	23	57,5	40,9 - 73,0
* Síndrome Hipertensiva			
Pré-eclâmpsia grave (pura)	29	72,5	56,1 - 85,4
Iminência de Eclâmpsia	9	22,5	10,8 - 38,5
Pré-eclâmpsia superposta	2	5,0	0,6 - 16,9
* Oligo-hidrânio	7	17,5	7,3 - 32,8
* RCIU	9	22,5	10,8 - 38,5

RCIU = restrição de crescimento intra-útero

Na amostra estudada, houve uma associação significativa da presença de incisura protodiastólica da artéria uterina materna com o diagnóstico de centralização fetal ($p = 0,035$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequências dos diagnósticos fetais (normal, pré-centralizado e centralizado) conforme incisura protodiastólica das artérias uterinas maternas nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Incisura Protodiastólica	Normal		Pré-centralizado		Centralizado	
	N	%	N	%	N	%
Ausente e Unilateral	11	64,7	6	35,3	0	0
Bilateral	12	52,2	4	17,4	7	30,4
Teste exato de Fisher	$p = 0,035$					

Observou-se uma diminuição significativa das pressões arteriais sistólica ($170,2 \pm 23,8$ para $157,1 \pm 18,9$ mmHg), diastólica ($109,6 \pm 11,0$ para $103,2 \pm 12,1$ mmHg) e média ($130,0 \pm 13,7$ para $121,2 \pm 12,8$ mmHg), antes e após o sulfato de magnésio ($p < 0,001$). A diferença das médias da frequência cardíaca materna elevou-se significativamente de $79,7 \pm 13,2$ para $86,6 \pm 15,5$ ($p < 0,001$) (Tabela 4; Figuras 5 a 8).

Tabela 4 – Frequência cardíaca e pressão arterial materna antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Parâmetros clínicos	Média \pm DP		
	0 h	20 minutos	Diferença (IC 95%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$170,2 \pm 23,8$	$157,1 \pm 18,9$	13,1 (8,1 – 18,2) *
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$109,6 \pm 11,0$	$103,2 \pm 12,1$	6,4 (3,7 – 9,1) *
Pressão arterial média (mmHg)	$130,0 \pm 13,7$	$121,2 \pm 12,8$	8,8 (5,8 – 11,9) *
Frequência cardíaca materna (bpm)	$79,7 \pm 13,2$	$86,6 \pm 15,5$	-6,9 (-0,1 – -3,8) *

* Teste “*t*” de Student pareado

$p < 0,001$

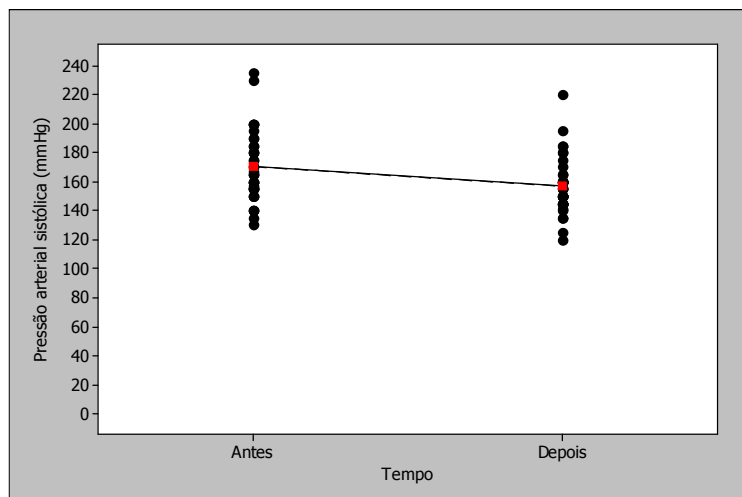


Figura 5 – Pressão arterial sistólica (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

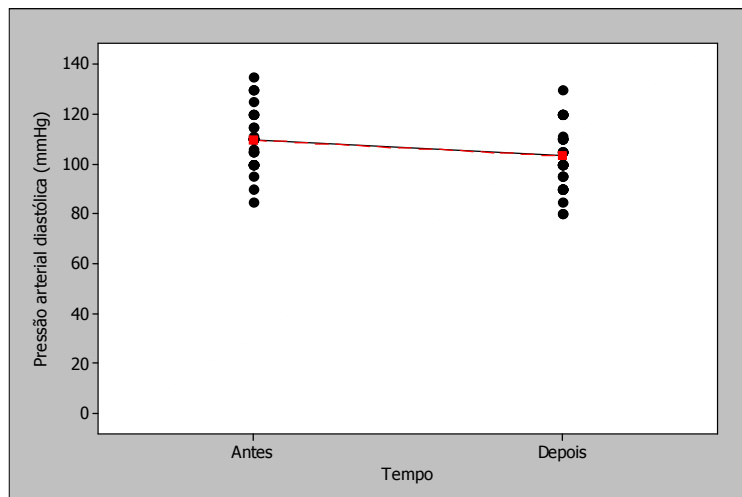


Figura 6 – Pressão arterial diastólica (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

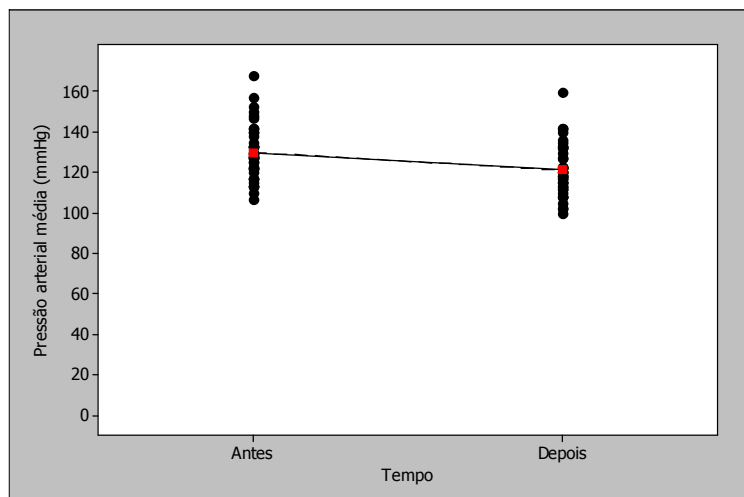


Figura 7 – Pressão arterial média (mmHg) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

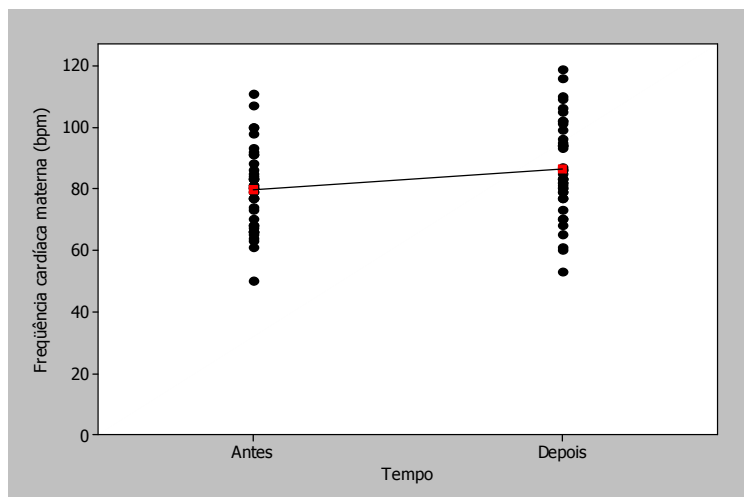


Figura 8 – Frequência cardíaca materna (bpm) antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

Houve uma diminuição significativa das médias do índice de resistência da artéria umbilical ($p = 0,003$; $\delta = 0,02$; IC 95% da diferença = 0,008 – 0,03), da artéria cerebral média fetal ($p = 0,001$; $\delta = 0,03$; IC 95% da diferença = 0,01 – 0,05), da artéria uterina direita ($p = 0,002$; $\delta = 0,02$; IC 95% da diferença = 0,01 – 0,04) e esquerda ($p = 0,001$; $\delta = 0,03$; IC 95% da diferença = 0,02 – 0,05) e da média aritmética das duas artérias uterinas ($p < 0,001$; $\delta = 0,03$; IC 95% da diferença = 0,02 – 0,04), antes e após o sulfato de magnésio, nas gestantes com pré-eclâmpsia grave (Tabela 5; Figuras 9 a 13).

Tabela 5 – Índices de resistência das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Vasos	Índice de Resistência (Média \pm DP)			
	0 h	20 minutos	Diferença (IC 95%)	p *
Artéria uterina direita	0,60 \pm 0,11	0,58 \pm 0,11	0,02 (0,01 – 0,04)	0,002
Artéria uterina esquerda	0,62 \pm 0,10	0,59 \pm 0,11	0,03 (0,02 – 0,05)	0,001
Artérias uterinas (Média)	0,61 \pm 0,09	0,58 \pm 0,10	0,03 (0,02 – 0,04)	< 0,001
Artéria umbilical	0,61 \pm 0,08	0,59 \pm 0,09	0,02 (0,008 – 0,03)	0,003
Artéria cerebral média	0,72 \pm 0,09	0,69 \pm 0,08	0,03 (0,01 – 0,05)	0,001
Umbilical/Cerebral	0,866 \pm 0,15	0,870 \pm 0,16	-0,004 (-0,04 – 0,03)	0,77 **

* Teste “ t ” de *Student* pareado.

** Não significativa.

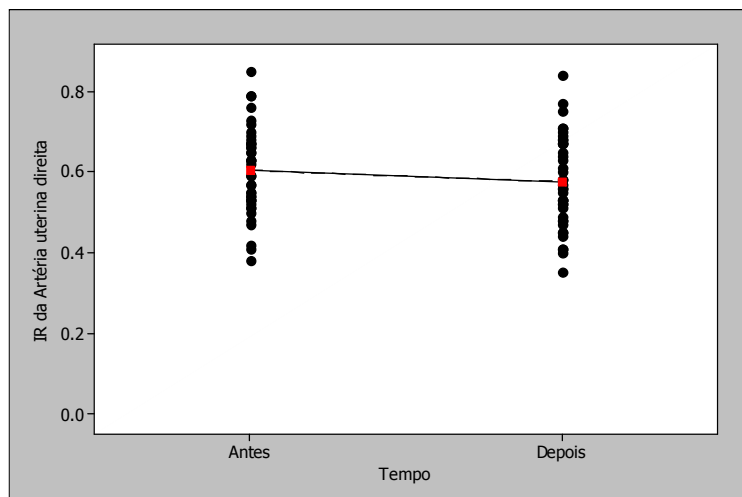


Figura 9 – Índice de resistência (IR) da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,002$).

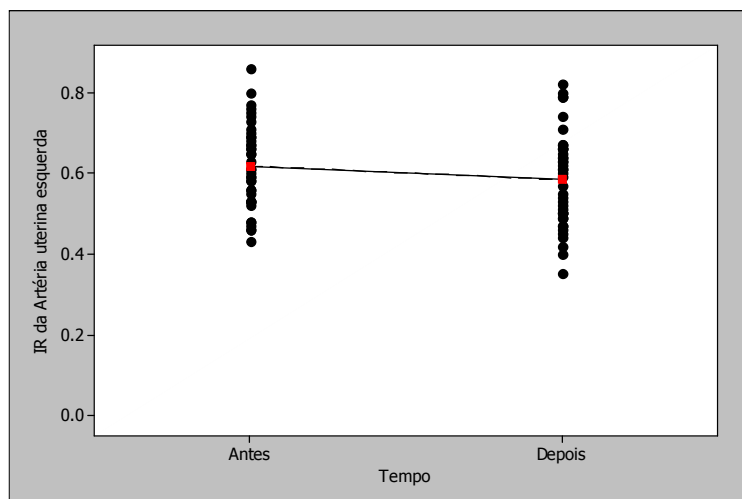


Figura 10 – Índice de resistência (IR) da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,001$).

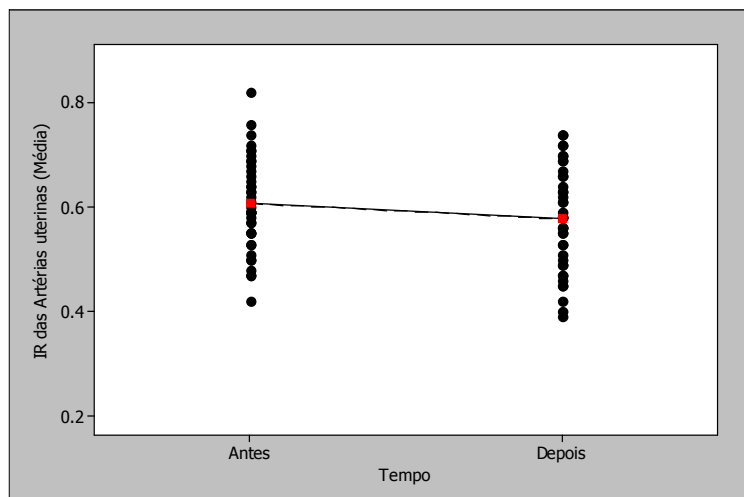


Figura 11 – Índice de resistência (IR) da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

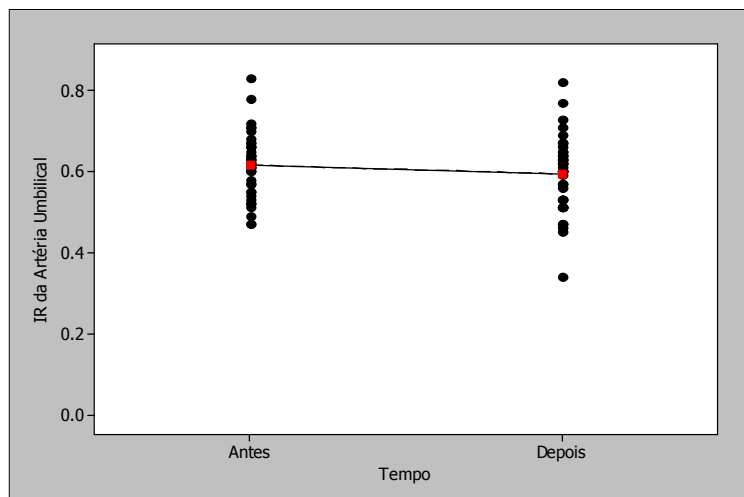


Figura 12 – Índice de resistência (IR) da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,003$).

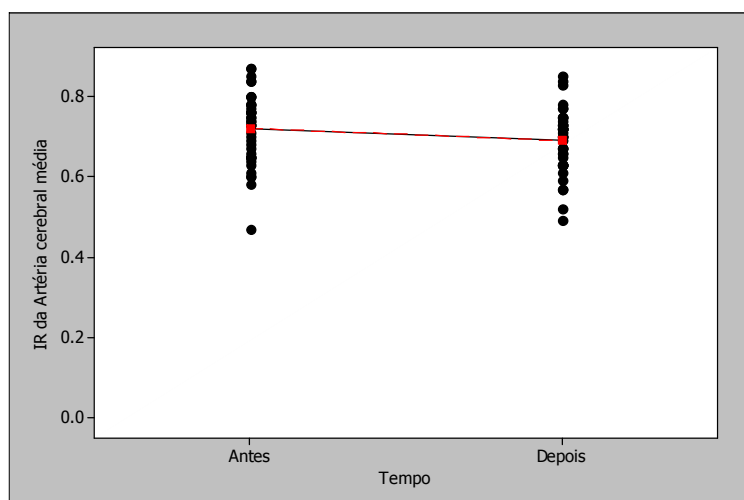


Figura 13 – Índice de resistência (IR) da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,001$).

Da mesma forma que no índice de resistência, também foi encontrada uma diminuição significativa das médias do índice de pulsatilidade da artéria umbilical ($p = 0,008$; $\delta = 0,05$; IC 95% da diferença = $0,01 - 0,08$), da artéria cerebral média fetal ($p < 0,001$; $\delta = 0,15$; IC 95% da diferença = $0,07 - 0,23$), da artéria uterina direita ($p = 0,026$; $\delta = 0,08$; IC 95% da diferença = $0,01 - 0,15$) e esquerda ($p = 0,001$; $\delta = 0,13$; IC 95% da diferença = $0,05 - 0,20$) e da média aritmética das duas artérias uterinas ($p < 0,001$; $\delta = 0,10$; IC 95% da diferença = $0,05 - 0,16$), antes e após o sulfato de magnésio, nas gestantes com pré-eclâmpsia grave (Tabela 6; Figuras 14 a 18).

Tabela 6 – Índices de pulsatilidade das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Vasos	Índice de Pulsatilidade (Média ± DP)			
	0 h	20 minutos	Diferença (IC 95%)	p *
Artéria uterina direita	1,18 ± 0,45	1,10 ± 0,44	0,08 (0,01 – 0,15)	0,026
Artéria uterina esquerda	1,27 ± 0,50	1,14 ± 0,50	0,13 (0,05 – 0,20)	0,001
Artérias uterinas (Média)	1,22 ± 0,41	1,12 ± 0,39	0,10 (0,05 – 0,16)	< 0,001
Artéria umbilical	0,97 ± 0,21	0,92 ± 0,25	0,05 (0,01 – 0,08)	0,008
Artéria cerebral média	1,43 ± 0,38	1,28 ± 0,29	0,15 (0,07 – 0,23)	< 0,001
Umbilical/Cerebral	0,714 ± 0,23	0,747 ± 0,25	-0,033 (-0,07 – 0,01)	0,093 **

* Teste “t” de *Student* pareado.

** Não significativa.

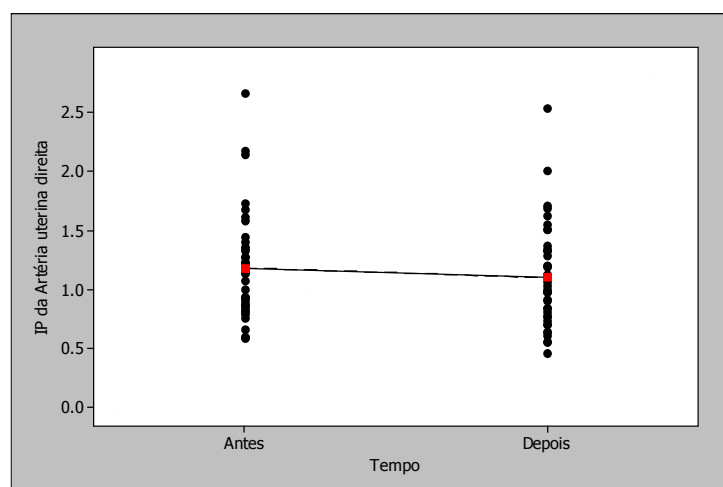


Figura 14 – Índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “t” de *Student* pareado ($p = 0,026$).

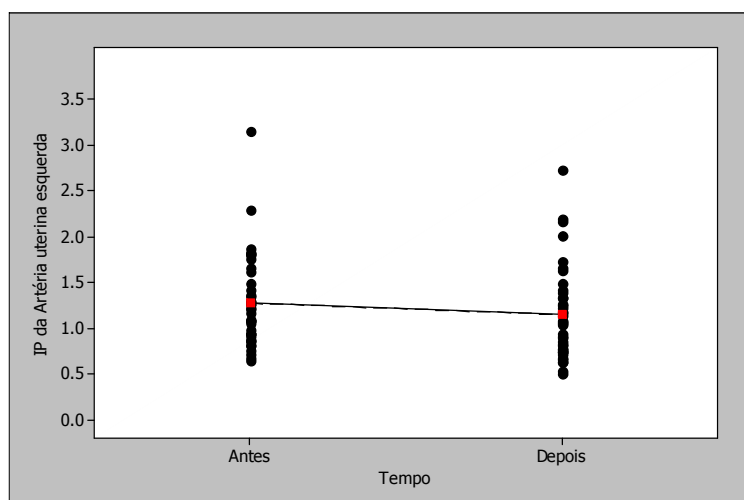


Figura 15 – Índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,001$).

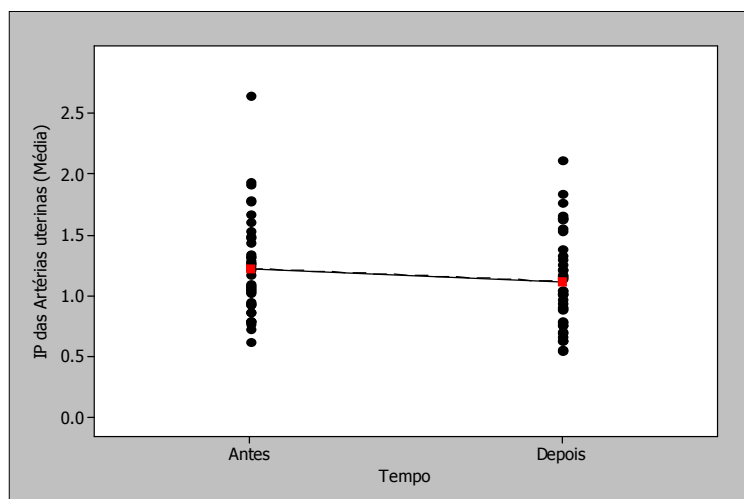


Figura 16 – Índice de pulsatilidade (IP) da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

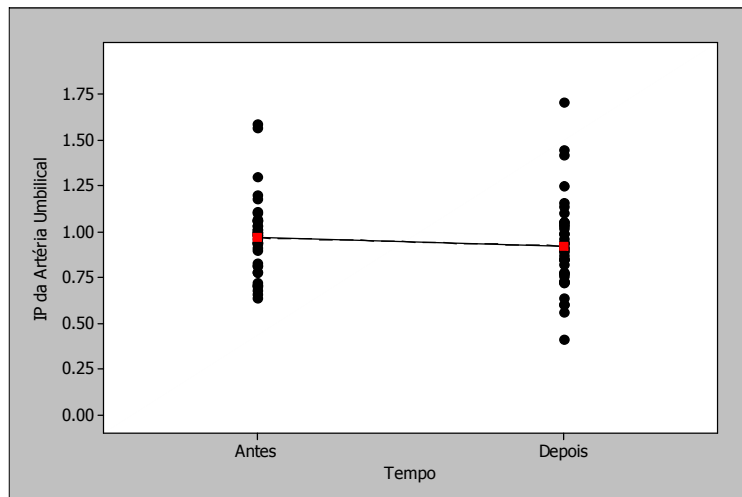


Figura 17 – Índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,008$).

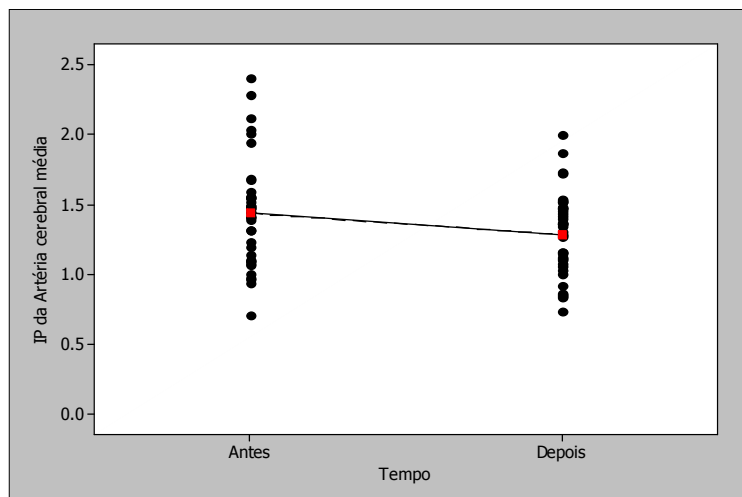


Figura 18 – Índice de pulsatilidade (IP) da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

Quanto à relação S/D, também foi observada uma diminuição significativa das médias da artéria umbilical ($p = 0,037$; $\delta = 0,10$; IC 95% da diferença = 0,006 – 0,18), da artéria cerebral média fetal ($p = 0,001$; $\delta = 0,55$; IC 95% da diferença = 0,23 – 0,88), da artéria uterina direita ($p = 0,003$; $\delta = 0,32$; IC 95% da diferença = 0,11 – 0,52) e esquerda ($p = 0,004$; $\delta = 0,26$; IC 95% da diferença = 0,09 – 0,43) e da média aritmética das duas artérias uterinas ($p < 0,001$; $\delta = 0,28$; IC 95% da diferença = 0,14 – 0,43), após a infusão intravenosa do sulfato de magnésio, nas gestantes com pré-eclâmpsia grave (Tabela 7; Figuras 19 a 23).

Tabela 7 – Relação S/D das artérias uterinas, da artéria umbilical e da artéria cerebral média antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Vasos	Relação S/D (Média \pm DP)			
	0 h	20 minutos	Diferença (IC 95%)	p *
Artéria uterina direita	2,93 \pm 1,16	2,61 \pm 0,90	0,32 (0,11 – 0,52)	0,003
Artéria uterina esquerda	2,98 \pm 1,05	2,72 \pm 1,03	0,26 (0,09 – 0,43)	0,004
Artérias uterinas (Média)	2,95 \pm 0,93	2,67 \pm 0,77	0,28 (0,14 – 0,43)	< 0,001
Artéria umbilical	2,78 \pm 0,78	2,68 \pm 0,82	0,10 (0,006 – 0,18)	0,037
Artéria cerebral média	4,09 \pm 1,44	3,54 \pm 1,04	0,55 (0,23 – 0,88)	0,001
Umbilical/Cerebral	0,757 + 0,35	0,809 + 0,31	-0,052(-0,11 – 0,003)	0,066 **

* Teste “ p ” de *Student* pareado.

** Não significativa.

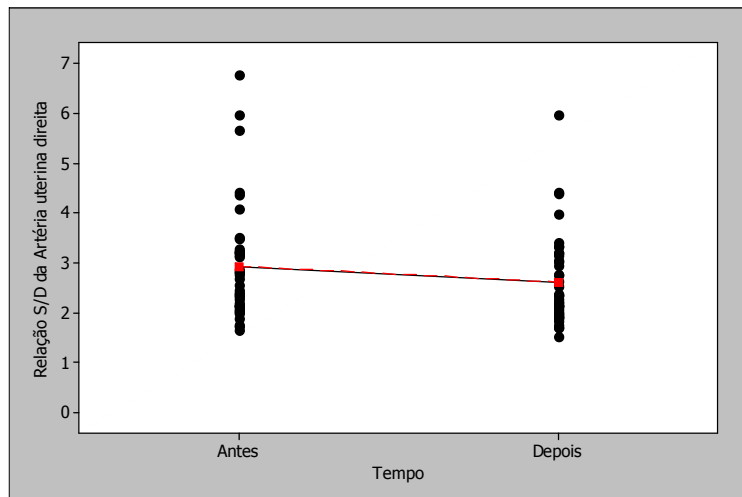


Figura 19 – Relação S/D da artéria uterina direita antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,003$).

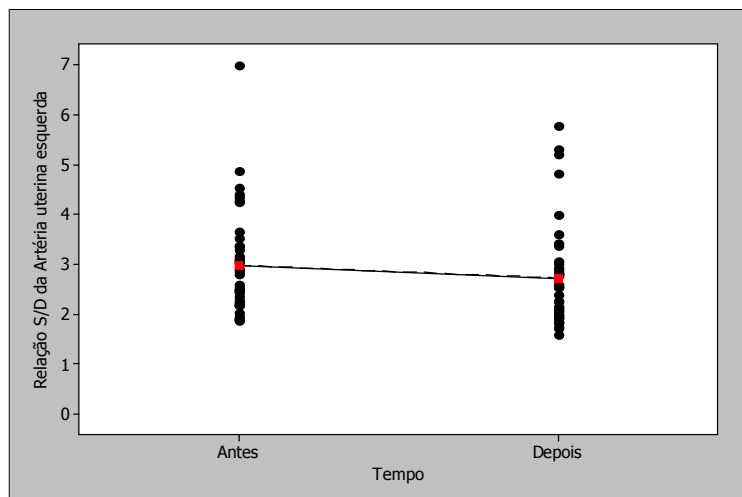


Figura 20 – Relação S/D da artéria uterina esquerda antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,004$).

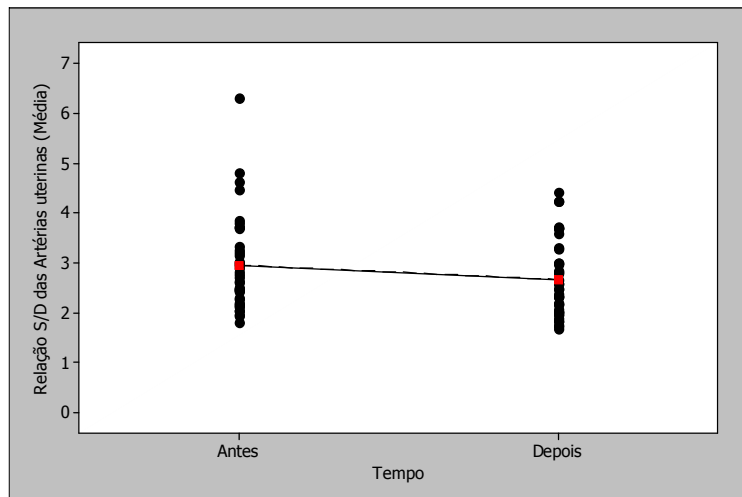


Figura 21 – Relação S/D da média das artérias uterinas antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p < 0,001$).

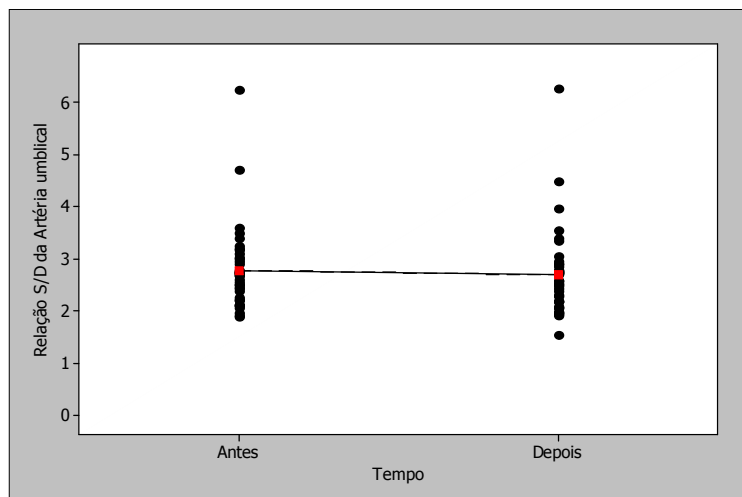


Figura 22 – Relação S/D da artéria umbilical antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,037$).

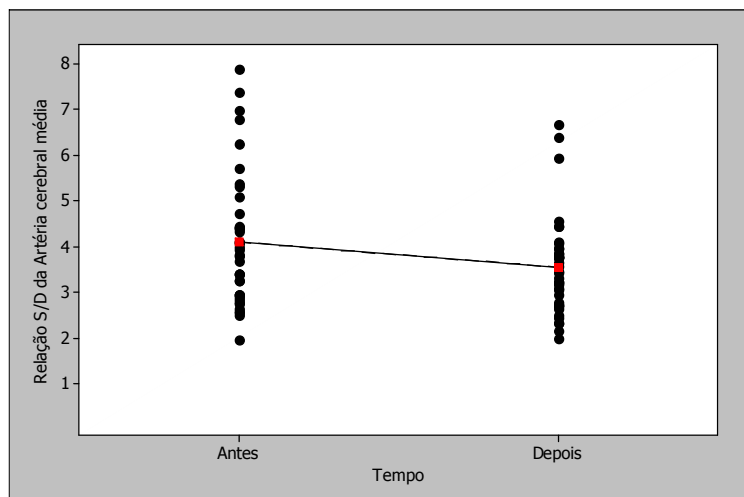


Figura 23 – Relação S/D da artéria cerebral média fetal antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Linha reta = média. Teste “*t*” de *Student* pareado ($p = 0,001$).

Após a realização da dopplervelocimetria, a relação da artéria umbilical e artéria cerebral média foi calculada para se obter o diagnóstico do bem-estar fetal. Desta forma, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa da relação umbilical/cerebral em nenhum dos índices dopplervelocimétricos após a infusão intravenosa de 6 g de sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave (Tabelas 5 a 7).

Quando comparada à distribuição de frequência dos fetos com diagnóstico de normal, pré-centralizado e centralizado a dopplervelocimetria, verificou-se um aumento do diagnóstico de pré-centralização após o sulfato de magnésio ($p = 0,01$) (Tabela 8). Ressaltamos que 100% dos diagnósticos de pré-centralização foram devido à alteração da artéria cerebral média fetal.

Tabela 8 – Frequência dos casos de centralização, pré-centralização e fetos normais antes e depois da utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Diagnóstico Fetal	0 h		20 minutos	
	N	%	N	%
Normais	23	57,5	14	35,0
Pré-centralização	10	25,0	19	47,5
Centralização	7	17,5	7	17,5
Total	40	100,0	40	100,0

χ^2 (Stuart-Maxwell) = 9,00 $p = 0,01$

Discussão

V. DISCUSSÃO

O sulfato de magnésio é hoje consagrado na literatura como medicação de primeira linha para utilização nas gestantes com pré-eclâmpsia grave, com o intuito de prevenir crises convulsivas.^{15,58-62} Acredita-se que a sua utilização não leva ao aumento da morbidade materna grave, como a depressão respiratória, ou mesmo da morbimortalidade fetal.¹⁵ Apesar de muitos estudos corroborando a eficácia de sua utilização nestas pacientes,^{15,58-62} pouco se conhece sobre seus efeitos na hemodinâmica materna e fetal.

Os efeitos da utilização materna do sulfato de magnésio sobre a morbimortalidade dos recém-nascidos são controversos na literatura. Um estudo de coorte sugeriu que a exposição ao sulfato de magnésio reduziu o risco de paralisia cerebral em neonatos de muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g).⁹⁶ Contudo, outro estudo do tipo caso-controle encontrou que a exposição a altas doses do sulfato de magnésio (maior que 48 g) em neonatos vulneráveis (700 a 1.249 g) estava associada com o aumento da mortalidade perinatal em gestantes que o utilizaram com a finalidade tocolítica.⁹⁷

Entre os muitos fatores implicados na fisiopatologia da hipertensão, o magnésio também pode estar envolvido, principalmente por sua ação no relaxamento do músculo liso. Assim, a concentração de magnésio elevada ocasiona vasodilatação, redução do tônus vascular e conseqüente diminuição da pressão arterial. Entretanto, o valor da terapêutica do magnésio na hipertensão essencial não está definido.⁶⁵

Tem-se demonstrado que o magnésio ocasiona uma melhora da função endotelial também nas pacientes com pré-eclâmpsia. Isto pode ser devido a propriedades vasodilatadoras diretas do magnésio e/ou à habilidade de estimular a

prostaciclina, no qual induz a vasodilatação, bem como inibe a adesão e agregação plaquetária.^{65,98,99}

Sugere-se que esse mecanismo vasodilatador do magnésio tenha efeito generalizado, incluindo a vasculatura periférica e uterina. Desta forma, surgiu a hipótese de que o sulfato de magnésio apresente algum efeito anti-hipertensivo e tocolítico, conduzindo-se pesquisas sobre os efeitos hemodinâmicos do magnésio nos dois grupos de gestantes (hipertensas e trabalho de parto prematuro).⁷³⁻⁸⁶

Os efeitos de muitos agentes utilizados no tratamento da pré-eclâmpsia sobre a circulação fetal são poucos conhecidos. Enquanto os efeitos sobre os vasos maternos são razoavelmente bem caracterizados.¹⁰⁰ Com esses objetivos, muitas técnicas poderiam ser utilizadas para o desenvolvimento dessas pesquisas, porém algumas técnicas seriam invasivas ou *in vitro*.

A proposta do presente estudo foi avaliar o fluxo materno e fetal através da dopplervelocimetria dos vasos uterinos da mãe, umbilicais e cerebral média do feto, uma vez que esse método é inócuo e não invasivo. Além disto, esta técnica está bem estabelecida como padrão-ouro para a avaliação do fluxo uteroplacentário e fetoplacentário, sendo um método relativamente barato, de fácil realização e boa reprodutibilidade.

Os níveis do sulfato de magnésio rapidamente aumentam após a sua administração intravenosa.¹⁰¹ A droga atravessa a placenta livremente e os níveis fetais apresentam valores próximos ao materno.¹⁰² Apesar de sua vasta utilização nas pacientes com síndromes hipertensivas, pouco se conhece sobre seus efeitos agudos neste grupo de pacientes.

Os resultados obtidos neste estudo indicam um importante efeito hemodinâmico da administração intravenosa de 6 g de sulfato de magnésio nas pacientes com pré-

eclâmpsia grave após 20 minutos (efeito agudo). A administração do sulfato de magnésio diminuiu as pressões sistólicas, diastólicas e média, além de aumentar a frequência cardíaca materna das gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Estes resultados assemelham-se aos de outros estudos sugerindo que a administração aguda do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia diminui a resistência vascular sistêmica e a pressão sanguínea e aumenta o débito cardíaco.^{69,98,103} Em outro estudo, encontrou-se um aumento significativo da frequência cardíaca materna e uma diminuição da pressão arterial média, porém não houve diferença na pressão arterial sistólica e diastólica.¹⁰⁴ Provavelmente, isto foi devido ao pequeno número de casos incluídos, reduzindo portanto o poder da amostra.

Alguns estudos sugerem efeitos hemodinâmicos importantes após a administração do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia, como o aumento da frequência cardíaca materna e do índice cardíaco e a diminuição da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial sanguínea.^{69,98,103,104} Outro estudo não observou esta diferença, embora tenha sido relatado que houve uma redução com relação à pressão arterial média, significativamente diferente da linha de base, apenas com 10 minutos após a infusão do sulfato de magnésio. Sugere-se, portanto, que este efeito hipotensor seja curto e temporário.¹⁰⁵

Devemos ressaltar que, no presente estudo, embora tenhamos observado efeitos hemodinâmicos sobre os parâmetros clínicos materno depois da utilização do sulfato de magnésio em pacientes com pré-eclâmpsia grave, estes provavelmente não ocasionam nenhum efeito clinicamente relevante. Observamos, por exemplo, que a frequência cardíaca materna teve uma elevação de apenas 6,9 bpm e que o decréscimo da pressão arterial sistólica, diastólica e média foram de, respectivamente, 13,1, 6,4 e 8,8 mmHg. Desta forma, o efeito hipotensor do sulfato de magnésio pode ser irrelevante sob o

ponto de vista clínico. Além do que, esse pequeno efeito hipotensor e de aumento da frequência cardíaca materna pode ser curto e temporário, como observado por Scardo et al. (1995).¹⁰⁵

As artérias uterinas representam o fluxo uteroplacentário, sendo os vasos maternos escolhidos para avaliar o efeito do sulfato de magnésio sobre a circulação uterina. No nosso estudo, foi encontrada uma redução dos índices de resistência, de pulsatilidade e da relação S/D da artéria uterina direita e esquerda, além da média de ambas as artérias, após a utilização intravenosa, em 20 minutos, de 6 g de sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Essa diminuição da resistência vascular das artérias uterinas e da média de ambas, provavelmente não é de relevância clínica, posto que as diferenças entre os dois momentos, antes e após o sulfato de magnésio, foram mínimas. Resultados semelhantes foram descritos por Schauf et al., (2004), que encontraram uma diferença das médias de 0,02 no índice de resistência da artéria uterina materna, porém sem significância estatística.⁸² Em nosso estudo, a diferença foi de 0,03, estatisticamente significativa.

Schauf et al., (2004), sugeriram um efeito vasodilatador do sulfato de magnésio sobre as artérias uterinas, avaliadas por dopplervelocimetria, descrevendo um aumento do volume de fluxo sanguíneo destas artérias de 5,09 ml/s para 10,02 ml/s ($p = 0,0002$) após 24 horas de tratamento (1 g/h), sem menção à dose de ataque.⁸² Entretanto, a diferença da velocidade sistólica e diastólica não foi estatisticamente significativa. Porém, foi evidenciada uma queda do índice de resistência da artéria uterina de 0,62 para 0,60, sem significância estatística. Os autores referem que, como o índice de resistência é uma relação matemática calculada pelas relações entre as velocidades sistólica e diastólica, se ambos os parâmetros aumentam com igual fator, o efeito sobre o índice de resistência será nulo.⁸²

Em outro estudo foi observada uma diminuição significativa do índice de pulsatilidade da artéria uterina direita e da média das duas artérias uterinas (direita e esquerda).⁷⁷ Contudo, sem diferença significativa do índice de pulsatilidade da artéria uterina esquerda. Essa discrepância com nossos resultados pode ser explicada, possivelmente, pelo fato dos autores terem usado o sulfato de magnésio para tratar pacientes com trabalho de parto prematuro, e não pré-eclâmpsia, como em nosso estudo.

Na maioria das 40 pacientes, foi observada uma diminuição dos índices dopplervelocimétricos na média aritmética das duas artérias uterinas, após a utilização do sulfato de magnésio. É possível que este achado seja devido à lateralidade da placenta. Sabe-se que a artéria uterina contra-lateral à placenta geralmente se encontra com resistência vascular aumentada²⁷ e especula-se que a vasodilatação ocasionada pelo sulfato de magnésio ocorra com maior impacto sobre os vasos resistentes.⁸⁵ Assim, a diminuição dos índices dopplervelocimétricos pode ter ocorrido em pelo menos uma das artérias uterinas.

Assim, observe que 42,5% das pacientes se apresentavam com incisura protodiastólica unilateral ou ausente e, como muitas dessas gestantes tinham um lado placentário com resistência normal, especulamos que a vasodilatação não tenha ocorrido nesta artéria e sim apenas no lado resistente. Estudos posteriores serão necessários para confirmar esta hipótese de que o sulfato de magnésio exerça um maior efeito sobre os vasos resistentes.

De acordo com essa hipótese, foram observados efeitos hemodinâmicos significativos da administração do sulfato de magnésio nas pacientes com pré-eclâmpsia (resistência vascular aumentada), como a diminuição da resistência vascular sistêmica e o aumento do índice cardíaco. Entretanto, esses efeitos não foram observados nas pacientes com trabalho de parto prematuro (resistência vascular normal).¹⁰⁵

Da mesma forma, utilizando um modelo com cotilédones placentários de gestantes normais e com pré-eclâmpsia, observou-se que os cotilédones das pacientes com pré-eclâmpsia apresentavam diminuição da pressão de perfusão fetoplacentária após a infusão do magnésio, enquanto que nas gestantes normais a pressão de perfusão permanecia inalterada.⁷⁸ Sugere-se, portanto, que nas pacientes com níveis tensionais normais, ou seja, com a circulação sistêmica e uteroplacentária de resistência vascular normal, não ocorram grandes alterações hemodinâmicas após a utilização do sulfato de magnésio.

A artéria umbilical representa o fluxo fetoplacentário. Em relação ao efeito do magnésio sobre a artéria umbilical, existem evidências *in vitro* de que o sulfato de magnésio ocasione uma diminuição da resistência vascular com conseqüente efeito vasodilatador.¹⁰⁰

No nosso estudo, foi evidenciada uma diminuição dos índices dopplervelocimétricos (índice de pulsatilidade, índice de resistência e relação S/D) da artéria umbilical após a utilização intravenosa, em 20 minutos, de 6 g de sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave.

Entretanto, em estudos semelhantes avaliando gestantes com pré-eclâmpsia, não foi observada uma diminuição significativa da resistência vascular da artéria umbilical através do índice de pulsatilidade.⁷⁵ Provavelmente, essa contradição dos resultados se explica porque não houve distinção das participantes do estudo de acordo com a gravidade da doença, sendo a pré-eclâmpsia leve a forma mais comum desta pesquisa.

Destacamos que em nosso estudo foram envolvidas 40 pacientes, sendo a maioria casos de pré-eclâmpsia grave (72,5%). Além disto, a outra parcela das participantes da pesquisa (27,5%) apresentava o diagnóstico de síndromes hipertensivas, como iminência de eclâmpsia (22,5%) ou pré-eclâmpsia superposta (5,0%). É possível

que os efeitos hemodinâmicos do sulfato de magnésio sobre a forma mais grave da doença hipertensiva da gestação sejam mais pronunciados do que na forma leve da doença.

Ressalta-se ainda que, apesar deste efeito do sulfato de magnésio sobre a artéria umbilical ter sido estatisticamente significativo, isto provavelmente não ocasiona repercussões clínicas importantes, principalmente porque esta diferença das médias antes e depois da administração da droga foi pequena.

A artéria cerebral média representa o fluxo sanguíneo fetal. Os vasos cerebrais são particularmente sensíveis ao sulfato de magnésio. Contudo, os vasos maternos são mais sensíveis ao magnésio do que os vasos fetais.⁷⁹ Essas características explicam porque já se observou vasodilatação da artéria cerebral média materna em mulheres com pré-eclâmpsia após o uso do sulfato de magnésio, mas não na artéria cerebral média dos fetos através da dopplervelocimetria.⁷⁵

Em relação à artéria cerebral média, as pesquisas são bastante divergentes. Enquanto um estudo não evidenciou uma diminuição significativa da resistência vascular na artéria cerebral média do feto,⁷⁵ outro encontrou um aumento da resistência neste vaso.⁷⁷ Ressalta-se que os grupos estudados foram diferentes. O primeiro estudo foi realizado em pacientes com pré-eclâmpsia e o segundo em gestantes com trabalho de parto prematuro.

Ao contrário, nosso estudo observou uma redução do índice de pulsatilidade, do índice de resistência e da relação S/D na artéria cerebral média do feto, após a utilização do sulfato de magnésio nas gestantes com pré-eclâmpsia grave. Essa diferença encontrada com relação aos estudos anteriores, provavelmente foi devido à pequena amostra estudada, a maioria das gestantes apresentavam a forma leve da pré-eclâmpsia⁷⁵ e em outro estudo as gestantes encontravam-se inibindo o trabalho de parto prematuro.⁷⁷

O efeito do magnésio sobre a circulação cerebral pode ser explicado porque o sulfato de magnésio atua como anticonvulsivante nas pacientes com pré-eclâmpsia. Este efeito pode ser, em parte, pelo bloqueio dos receptores N-metil-D-aspartato no cérebro. Estes receptores são ativados em resposta à asfixia, levando ao influxo de cálcio para dentro dos neurônios, o qual causa lesão celular. Desta forma, o magnésio bloqueando estes receptores, reduz o influxo de cálcio e protege os neurônios da sua morte.^{15,69} Além do que, o recém-nascido prematuro está susceptível a flutuações do fluxo sanguíneo cerebral, podendo ocasionar hemorragia periventricular.⁸⁶ Especula-se, portanto, que o papel neuroprotetor do sulfato de magnésio possa trazer algum benefício para os fetos e recém-nascidos.

O exato mecanismo de ação do sulfato de magnésio no controle das convulsões das gestantes com eclâmpsia ainda não está esclarecido. Sugere-se que o magnésio tenha algum efeito cerebral localizado. Por exemplo, o magnésio pode causar vasodilatação com subsequente redução da isquemia cerebral e/ou algum bloqueio da morte neuronal associada à isquemia do parênquima cerebral.⁶⁹ Esse efeito vasodilatador sobre a artéria cerebral média fetal foi evidenciado pelo nosso estudo.

Por outro lado, já foi observada uma diminuição da estimativa da pressão de perfusão cerebral em recém-nascidos pré-termos após a infusão intravenosa de sulfato de magnésio.⁸⁵ Entretanto, outro estudo apresentou resultados opostos⁸⁶ que podem ser explicados pelas diferenças metodológicas. A primeira pesquisa recrutou gestantes que utilizaram o sulfato de magnésio para a tocolise ou para prevenção das convulsões da pré-eclâmpsia, e a segunda utilizou gestantes apenas para tocolise, ambas comparando com o grupo controle.

Da mesma forma que nas outras variáveis analisadas (pressões arteriais sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca materna e os índices de pulsatilidade, de

resistência e da relação S/D, nos diferentes vasos, artérias uterinas direita e esquerda, a média das artérias uterinas e a artéria umbilical) provavelmente essa diminuição estatisticamente significativa encontrada na artéria cerebral média não deva ter grande relevância clínica, principalmente devido à média de todas as diferenças terem sido mínimas.

A dopplervelocimetria das artérias umbilical e cerebral média possibilita o diagnóstico precoce das alterações da vitalidade fetal, reduzindo a incidência de resultados perinatais adversos, pois possibilita a ação adequada do obstetra. Em alguns centros especializados de medicina fetal, o diagnóstico de centralização fetal é realizado apenas com o valor do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média alterado, ou seja, abaixo do percentil 5 para a idade gestacional.^{106,107} Entretanto, outros centros, incluindo o IMIP, consideram a classificação de centralização fetal quando a relação umbilical/cerebral média se encontra maior que o percentil 95 para a idade gestacional.^{49,94,108}

Em nossa pesquisa, utilizamos o termo pré-centralização para definir os fetos com o índice de pulsatilidade da artéria umbilical acima do percentil 95 para a idade gestacional ou o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média fetal abaixo do percentil 5 para a idade gestacional,⁹⁴ reservando o termo centralização fetal apenas para os fetos com a relação da artéria umbilical/cerebral média alterada, pois esse diagnóstico, através dessa relação, reflete melhor as alterações hemodinâmicas fetoplacentárias do que o estudo de um único vaso separadamente.^{45,50,52}

Ressalta-se que em nossa amostra foi encontrado como diagnóstico de pré-centralização apenas feto com a artéria cerebral média alterada (100%), não sendo observado nenhum feto com a artéria umbilical alterada isoladamente. Sendo assim, sugere-se que o efeito do magnésio sobre o sistema nervoso central do feto é evidente,

mesmo em menor intensidade do que na circulação cerebral materna, como sugerido por outro autor.⁷⁹

No nosso estudo, foi encontrada uma diferença significativa das frequências do diagnóstico fetal, a dopplervelocimetria da artéria umbilical e cerebral média, antes e depois da utilização de 6 g de sulfato de magnésio, em 20 minutos, nas pacientes com pré-eclâmpsia grave. Sendo assim, foram observados uma diminuição da frequência de fetos normais ao exame dopplervelocimétrico e um aumento da frequência de fetos pré-centralizados (diminuição do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média do feto), mantendo igual frequência de fetos centralizados ($p = 0,01$).

Freqüentemente, descreve-se na literatura a existência da associação de incisura protodiastólica bilateral com o diagnóstico das síndromes hipertensivas e conseqüente pior prognóstico fetal.⁸ O nosso estudo encontrou uma frequência de 57,5% de incisura protodiastólica bilateral e de 42,5% de incisura ausente ou unilateral na artéria uterina materna. Essa pequena diferença entre incisura protodiastólica bilateral e a ausente ou unilateral deve ser provavelmente porque o grupo estudado foi apenas de gestantes com síndromes hipertensivas, não sendo objetivo desse estudo a comparação com um grupo normal (gestantes com ausência de síndromes hipertensivas).

No início da gestação normal, o estudo Doppler das artérias uterinas apresenta-se com alta resistência e presença da incisura protodiastólica. Com o evoluir da gravidez, observa-se aumento da velocidade do fluxo diastólico devido à segunda onda de migração trofoblástica, que se caracteriza pela alteração do fluxo para baixa resistência e desaparecimento da incisura protodiastólica a partir da 26^a semana de gestação.^{8,37}

A nossa amostra foi de gestantes com pré-eclâmpsia grave acima da 28^a semana de gravidez, com uma média da idade gestacional no momento do diagnóstico de $35,2 \pm$

3,43 semanas, o que explica essa frequência de 57,5% de incisura protodiastólica bilateral. Já em idades gestacionais mais precoces, principalmente abaixo da 20^a semana, essa frequência poderia ser ainda maior. Estudos futuros são necessários para definir o valor da incisura protodiastólica em prever as síndromes hipertensivas, comparando a incisura bilateral e unilateral, além de definir um melhor ponto de corte para a idade gestacional.

A literatura descreve a associação da incisura protodiastólica bilateral com o oligo-hidrânio e a restrição de crescimento intra-útero.^{8,20,27,54} Apesar de não ter sido objetivo de nossa pesquisa, quando descrevemos as características da amostra estudada, foram encontradas frequências de 17,5% de oligo-hidrânio e de 22,5% de restrição de crescimento intra-útero. Esses resultados explicam a alta frequência encontrada de dopplervelocimetria fetal alterada, 42,5% antes e 65% após a administração do sulfato de magnésio.

Quando testamos a presença de incisura protodiastólica bilateral com o diagnóstico de comprometimento da vitalidade fetal, foi encontrada associação significativa com a centralização fetal ($p = 0,035$). Este achado deve-se à presença de incisura protodiastólica bilateral, que representa um aumento da resistência vascular das artérias uterinas materna, com conseqüente diminuição do fluxo uteroplacentário e hipóxia intra-útero.

Inicialmente, pensávamos que iria ocorrer uma diminuição da frequência do diagnóstico de pré-centralização ou mesmo de centralização fetal, pois a primeira hipótese foi que ocorreria uma diminuição da resistência da artéria umbilical com normalização do fluxo da artéria cerebral média desses fetos, após a utilização do sulfato de magnésio. Entretanto, observou-se um aumento da frequência de fetos pré-centralizados devido à afinidade cerebral do sulfato de magnésio.

Quanto à centralização fetal (relação umbilical/cerebral média), que se manteve com frequência semelhante antes e após a utilização do sulfato de magnésio, o resultado pode ser explicado por ser esta uma razão matemática. Quando se diminui tanto o numerador (artéria umbilical) quanto o denominador (artéria cerebral média), o resultado permanece semelhante. Portanto, como houve uma diminuição de todos os índices dopplervelocimétricos da artéria umbilical e da artéria cerebral média, a relação umbilical/cerebral manteve-se constante antes e depois da infusão do sulfato de magnésio.

Apesar dos efeitos que o sulfato de magnésio acarreta na circulação materna e fetal, estes provavelmente não se associam com mudanças significativas sobre os gases sanguíneos fetais, sobre o metabolismo da glicose, sobre o fluxo sanguíneo cerebral ou sobre o eletroencefalograma.^{85,109} Da mesma forma, outros estudos não evidenciaram nenhum comprometimento com relação aos resultados perinatais dos fetos que utilizaram o sulfato de magnésio.¹¹⁰

Com relação aos estudos utilizando a cardiotocografia, outro método de avaliação do bem-estar fetal, para avaliar os possíveis efeitos do magnésio na variabilidade dos batimentos cardio-fetais, os resultados são conflitantes. Através da análise visual da cardiotocografia de dois fetos após a terapia com 4 e 6 gramas por via intravenosa de sulfato de magnésio, observou-se uma diminuição da variabilidade batimento a batimento.¹¹¹ Em um estudo comparando a frequência cardíaca de 15 fetos após a utilização do sulfato de magnésio com 54 fetos controles, encontrou-se uma maior frequência de ciclos com a variabilidade diminuída e uma menor frequência de ciclos com variabilidade aumentada.¹¹² Da mesma forma, observou-se uma diminuição da variabilidade de longa duração (LTV) em 86% dos fetos em mães com pré-eclâmpsia

que utilizaram sulfato de magnésio quando o nível de magnésio era maior ou igual a 4,8 mg/dl.¹¹⁰

Outros estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação à variabilidade da frequência cardíaca fetal após a utilização do sulfato de magnésio.¹¹³ Cañez et al., (1987), observando o traçado cardiotocográfico de 57 fetos de gestantes com síndromes hipertensivas tratadas com 3 a 4 gramas de sulfato de magnésio intravenoso e manutenção de 1 a 2 g/h, também não encontraram alteração da variabilidade (LTV) com o nível aumentado do magnésio materno.¹¹⁴ Ao contrário, em outro estudo foi observado um aumento transitório de ambas as variabilidades de longa (LTV) e curta (STV) duração, utilizando a análise computadorizada, quando administrados 2 g de sulfato de magnésio intravenoso em 10 gestantes.¹¹⁵

Ressalta-se que as diferenças dos resultados encontradas entre os diversos estudos foram principalmente porque utilizaram a análise visual da cardiotocografia, podendo ocorrer erros devido à variação inter e intra-observador. Entretanto, quando se utiliza a análise computadorizada, reduz-se o percentual desses erros. Assim, alguns estudos observaram uma diminuição significativa da variabilidade (STV) e do número de acelerações da frequência cardíaca fetal total, sem alterações significativas da frequência cardíaca na linha de base após a utilização do sulfato de magnésio.^{83,84,115}

Hiett *et al.*, (1995), utilizando pacientes que se encontravam acima da 32^a semana de gestação, com indicação para a utilização do sulfato de magnésio, ou como agente tocolítico ou como prevenção das convulsões em pacientes com pré-eclâmpsia, utilizaram 4g de sulfato de magnésio no ataque e 2g/h na manutenção, sendo realizada a cardiotocografia 2 h após o início da infusão intravenosa. Não foi demonstrada uma relação linear entre o nível do magnésio materno e o decréscimo da mudança da variabilidade. Entretanto, todos os fetos que apresentaram um nível de magnésio

materno maior que 4,6 mg/dl (um nível considerado terapêutico como profilaxia das convulsões) tiveram diminuição significativa da variabilidade. Esses resultados não foram associados com pobre prognóstico fetal, sugerindo que essa diminuição da variabilidade durante a terapia com sulfato de magnésio não indique comprometimento fetal.⁸⁴

Seguindo essa mesma linha de pesquisa, outro importante estudo encontrou uma diminuição da variabilidade (STV) em resposta à infusão intravenosa de altas doses de sulfato de magnésio (6 g de ataque e 2 g/h de manutenção) em gestantes com pré-eclâmpsia. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de ter sido utilizada uma maior dose do sulfato de magnésio em relação aos outros estudos.⁸³

Apesar de muitos estudos encontrarem uma diminuição significativa do STV após a utilização do sulfato de magnésio, a significância clínica desta redução é questionável. A média do STV em fetos de termo com prognóstico normal é de aproximadamente 9 milissegundos.¹¹⁶ No estudo de Atkinson et al., (1994), a média do STV após 1 h da administração do sulfato de magnésio foi de $6,7 \pm 2,0$ milissegundos.⁸³ Além disto, tem sido descrito que o STV menor que 2,6 milissegundos, encontra-se associado a diminuição do pH da artéria umbilical e morte intra-uterina.¹¹⁷ Desta forma, é provável que esses resultados não ocasionem uma alteração clinicamente relevante.

Sendo assim, tanto os estudos utilizando a dopplervelocimetria como os estudos utilizando a cardiotocografia para avaliar os efeitos do sulfato de magnésio sobre a circulação materna e fetal sugerem que existe um efeito sobre a circulação cerebral fetal. Nota-se que os estudos com a cardiotocografia revelaram uma diminuição da variabilidade STV, enquanto o nosso estudo encontrou um aumento da frequência de fetos pré-centralizados. Porém, alguns estudos sugerem que esse efeito seja temporário e não ocasione repercussões fetais clinicamente importantes.^{84,105}

O presente estudo foi inicialmente proposto para realização do exame dopplervelocimétrico antes, após o ataque (20 minutos) e após o término das fases de manutenção (24 horas). Entretanto, nos deparamos com uma maior frequência de pacientes apresentando o diagnóstico de pré-eclâmpsia em idade gestacional mais avançada, ou seja, 67,5% das gestantes apresentavam-se acima da 35ª semana de gravidez. Desta forma, impunha-se a necessidade de uma conduta ativa, muitas vezes culminando com a interrupção da gestação, sendo possível apenas a realização do exame 20 minutos após o sulfato de magnésio.

Novos estudos serão necessários para a avaliação do efeito do magnésio sobre a circulação materna e fetal com 24 h, ou até mesmo, 6 ou 12 h após o término da infusão das fases de manutenção. Assim, seria possível observar se realmente o efeito do sulfato de magnésio é curto e temporário. Seguindo essa mesma linha de raciocínio, um estudo randomizado, com maior nível de evidência, poderia ser sugerido, comparando os efeitos da infusão de sulfato de magnésio com placebo. Entretanto, não seria ético, porque o sulfato de magnésio já é uma droga consagrada na literatura para sua utilização nas pacientes com pré-eclâmpsia grave.⁵⁸⁻⁶¹

Outro importante estudo a ser realizado posteriormente seria para avaliação do efeito do sulfato de magnésio sobre a circulação materna e fetal em dois diferentes grupos (gestantes com a presença incisura protodiastólica bilateral e gestantes com incisura protodiastólica ausente ou unilateral). Assim, seria possível observar em que situação ocorre o maior efeito do magnésio sobre a circulação materna e fetal.

Na verdade, uma gama de estudos poderia ser sugerida para pesquisas futuras sobre os efeitos do sulfato de magnésio, principalmente porque as síndromes hipertensivas na gravidez são doenças consideradas de grande importância na literatura

mundial. Apesar do grande número de estudos já conduzidos e publicados, mesmo assim ainda permanecem muitas questões a serem respondidas.

O diagnóstico precoce de comprometimento do bem-estar fetal através da dopplervelocimetria vem estabelecer um dilema. Enquanto existe a possibilidade de prevenir lesões neurológicas decorrentes da hipoxemia e acidose fetal, pode-se ocasionar freqüentemente partos prematuros, acarretando graves complicações, devido à imaturidade pulmonar do feto. Sendo assim, o obstetra deverá sempre realizar uma análise criteriosa do exame, proporcionando o melhor resultado para o binômio mãe e feto.¹⁰⁶

O diagnóstico de centralização fetal está relacionado ao sofrimento do feto, sendo um mecanismo de defesa em resposta a hipoxemia. Portanto, seu diagnóstico deve ser criterioso, porque quando esse diagnóstico é firmado pelo ultra-sonografista, gera-se uma grande ansiedade não apenas no médico, mas também na paciente e nos seus familiares.⁵⁰

Devido ao grande avanço tecnológico, principalmente, nos métodos de imagens, freqüentemente o obstetra fica com dificuldades na escolha do melhor exame a ser solicitado, na sua interpretação e em sua confiabilidade. A acurácia dos diversos métodos de avaliação do bem-estar fetal é variável nos diferentes estudos, estando na dependência dos valores de normalidade, da população estudada⁵⁰ e da influência de fatores externos, como a utilização de drogas hipotensoras e do sulfato de magnésio, neste caso específico das síndromes hipertensivas.

O resultado do exame dopplervelocimétrico deverá, portanto, ser o mais fidedigno possível, evitando os resultados falsos positivos. De acordo com os resultados encontrados em nosso estudo, caso haja indicação da realização do exame dopplervelocimétrico, para avaliação da vitalidade fetal nas pacientes com pré-

eclâmpsia, é prudente que o mesmo seja realizado *antes* da administração intravenosa do sulfato de magnésio, evitando diagnósticos inadequados de comprometimento do bem-estar fetal.

Em não sendo possível aguardar o exame dopplervelocimétrico para a realização do sulfato de magnésio, sugerimos, outrossim, que o exame Doppler seja realizado pelo menos 6 a 12 horas após o término da fase de manutenção. Finalmente, caso seja necessário realizar o exame *durante* a administração do sulfato de magnésio, que o resultado seja cuidadosamente interpretado, evitando a interrupção da gestação de fetos prematuros por resultados alterados.

Conclusões

VI. CONCLUSÕES

Em gestantes com pré-eclâmpsia grave (pura ou superposta) avaliadas através da dopplervelocimetria, antes e depois (aos 20 minutos) da administração do sulfato de magnésio para profilaxia anticonvulsivante, observamos que:

1. Entre as 40 pacientes com síndrome hipertensiva, 72,5% tinham pré-eclâmpsia grave pura e 50% eram primíparas. Encontrou-se uma frequência de 57,5% de pacientes com incisura protodiastólica bilateral, 17,5% com oligo-hidrânio e 22,5% com restrição de crescimento intra-útero. A média da idade materna foi de $27 \pm 7,4$ anos e a idade gestacional no momento da realização do exame foi de $35,2 \pm 3,4$ semanas.
2. Houve uma associação significativa de incisura protodiastólica bilateral da artéria uterina e o diagnóstico de centralização fetal.
3. Ocorreu elevação da frequência cardíaca materna e diminuição da pressão arterial sistólica, diastólica e média depois da administração do sulfato de magnésio.
4. Ocorreu diminuição do índice de resistência, do índice de pulsatilidade e da relação S/D das artérias uterinas depois da administração do sulfato de magnésio.
5. Houve diminuição do índice de resistência, do índice de pulsatilidade e da relação S/D das artérias umbilicais depois da administração do sulfato de magnésio.
6. Os índices de resistência, de pulsatilidade e da relação S/D diminuíram na artéria cerebral média do feto depois da administração do sulfato de magnésio.
7. Houve um aumento significativo dos fetos com diagnóstico de pré-centralização na dopplervelocimetria depois da administração do sulfato de magnésio.

Referências

VII. REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-3.
2. ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin* 2002; 33: 1-14.
3. Nascimento JC, Fernandes F, Sass N. Aspectos imunogenéticos da pré-eclâmpsia. *Femina* 2001; 29: 673-5.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
5. Cecatti JG, Albuquerque RM, Hardy E, Faúndes A. Mortalidade materna em Recife: causas de óbitos maternos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20: 389-94.
6. Costa AAR, Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24: 455-62.
7. Vega CEP, Marcus PAF, Pazero LC, Barbosa SA, Boyaciyan K. Estudo da mortalidade materna no município de São Paulo durante o ano de 1999. *Rev Ginecol Obstet* 2003; 14 :52-9.
8. Quintero J, Villamediana J, Paravisini I, Brito J, Cadena L. Velocimetría Doppler de la arteria uterina como factor de predicción de preeclampsia y crecimiento fetal restringido. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002; 62: 153-9.
9. Barreto S. Factores de riesgo y resultados perinatales en la preeclampsia severa: um estudio caso control. *Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda* 2003; 22: 116-20.

10. Schuitemaker N, Van Roosmalen J, Dekker G, Van Dongen P, Van Geijin H, Bennebroek Gravenhorst J. Confidential enquiry into maternal deaths in The Netherlands 1983 - 1992. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 57-62.
11. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 547-53.
12. Araújo DAC, Oliveira LCN, Oliveira AF, Rosa Júnior JS, Zacarias SM, Oliveira SV, Banni MS, Andrade ATL. Eclâmpsia: prevalência e complicações materno-fetais. *J Bras Ginecol* 1998; 108: 167-71.
13. Oliveira SMJV, Domingues CA. Prevalência da eclâmpsia em parturientes. *Rev Ginecol Obstet* 2004; 15: 148-54.
14. Amorim MMR, Katz L, Lopes DS, Costa VF, Santos LC,. Eclampsia na UTI obstétrica. In: *Anais do 50º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia; 2003 Nov 18-22; Recife: Brasil; 2003. v. 1. p. 3-3.*
15. The Magpie Trial Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
16. Romero JP. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *An Fac Med (Perú)* 2003; 64:43-54.
17. Redman CWG. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-62.
18. Serrano NC, Paez MC, Martinez MP, Casas JP, Gil L, Navarro AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *MedUNAB* 2002; 5: 185-94.
19. Gerretsen G, Huisjes HJ, Hardonk MJ, Elema JD. Trophoblast alterations in the placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 34-9.

20. Aardema MW, Saro MCS, Lander M, Wolf BTHM, Oosterhof H, Aarnoudse JG. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities?. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 377-82.
21. Santos VE, Meirelles Filho J. Plaquetograma em gestantes normais e com pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26: 201-6.
22. Santos VE, Meirelles Filho J. Alteração plaquetária na pré-eclâmpsia. *Femina* 2003; 31: 697-701.
23. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 223-32.
24. 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.
25. Souza ASR, Noronha Neto C, Lima MMS. Dopplervelocimetria na gestante diabética. *Femina* 2005; 33: 855-63.
26. Saito M, Isfer EV, Montenegro CAB, Rezende Filho J. Dopplervelocimetria. In: Isfer EV, Sanchez RC, Saito M, editores. *Medicina Fetal: Diagnóstico Pré-Natal e Conduta*. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. p. 297-343.
27. Galletta MA, Kahhale S, Miyadahira S, Zugaib M. Dopplerfluxometria das artérias uterinas como método preditivo da pré-eclâmpsia. *Rev Ginecol Obstet (São Paulo)* 1995; 6: 133-42.
28. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1.
29. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P, éditeur. *Vélocimétrie Ultrasonore Doppler*. Paris: Inserm; 1974. p. 213-40.

30. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. In: Marcus AW, Adamson J, editors. *Arteries and Veins*. 1st ed. Edinburg: Churchill-Livingstone; 1975. p. 61-71.
31. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 780-5.
32. Maulik D, Saini VD, Nanda NC, Rosenzweig MS. Doppler evaluation of fetal hemodynamics. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 705-10.
33. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-79.
34. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I. Ultrastructure of the spiral arteries in the human placental bed at the end of normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 833-48.
35. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human deciduas from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980; 1: 3-19.
36. Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 160-5.
37. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1031-6.
38. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1: 675-7.

39. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004; 19: 206-9.
40. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 937-44.
41. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 31-8.
42. Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 449-58.
43. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Ng S, Fong E, Connelly A, Wilcox W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 378-84.
44. Miyadahira S, Yamamoto RM, Komagata H, Kahhale S, Zugaib M. Dopplervelocimetria umbilical e uterina nas gestações complicadas pelas síndromes hipertensivas. *Rev Ginecol Obstet* 1993; 4: 128-36.
45. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416-20.
46. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1262-70.

47. Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD Jr, Makowki EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637-46.
48. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 471-5.
49. Wladimiroff JW, vd Wijngaarrd JA, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 705-9.
50. Franzin CMMO, Silva JLP, Marussi EF, Parmigiana SV. Centralização do fluxo sanguíneo fetal diagnosticado pela dopplervelocimetria em cores: resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23: 659-65.
51. Akalin-Sel T, Nicolaidis KH, Peacock J, Campbell S. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 439-44.
52. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1541-5.
53. Santos LC, Amorim MM, Katz L, Albuquerque CJ. Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia. In: Santos LC, Amorim MM, Katz L, Albuquerque CJ, editores. *Terapia Intensiva em Obstetrícia - Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)*. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p. 37-61.
54. Yamamoto RM, Miyadahira S, Francisco RPV, Steinman DS, Okatani D, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em gestações de alto risco: resultados do perfil biofísico e hemodinâmico fetal e análise dos resultados neonatais. *Rev Ginecol Obstet* 1999; 10: 177-86.

55. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
56. Amorim MMR, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1283-8.
57. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulfate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 9: 178-88.
58. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
59. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
60. Duley L, Gülmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
61. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
62. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1520-6.
63. Sherman R, Armory p, Moody P, Hope T, Mahajan RP. Effects of magnesium sulphate on cerebral haemodynamics in healthy volunteers: a transcranial Doppler study. *Br J Anaesth* 2003; 91: 273-5.

64. Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced-hypertension. A point of view. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 591-97.
65. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 107-36.
66. Standley PR, Standley CA. Identification of a functional $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ exchanger in human trophoblast cells. *Am J Hypertens* 2002; 15: 565-70.
67. Wallace C. Magnesium. *Emerg Med (Fremantle)* 2003; 15: 92-6.
68. Landau R, Scott JA, Smiley RM. Magnesium-induced vasodilation in the dorsal hand vein. *Br J Obstet Gynecol* 2004; 111: 446-51.
69. Kagiya S, Tsuchihashi T, Phillips MI, Abe I, Matsumura K, Fujishima M. Magnesium decreases arterial pressure and inhibits cardiovascular responses induced by N-metil-D-aspartate and metabotropic glutamate receptors stimulation in rostral ventrolateral medulla. *J Hypertens* 2001; 19: 2213-9.
70. Villanueva LA, Figueroa A, Villanueva S. Concentraciones séricas de calcio y magnesio en mujeres con preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex* 2001; 69: 277-81.
71. Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K, Yaman M, Ay G. Comparison of serum copper, zinc, calcium, and magnesium levels in preeclamptic and healthy pregnant women. *Biol Trac Elem Researc* 2003; 94: 105-12.
72. Ludbrook GL, James MFM, Upton RN. The effect of magnesium sulfate on cerebral blood flow velocity, cardiovascular variables, and arterial carbon dioxide tension in awake sheep. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 96-101.
73. Belfort MA, Saade GR, Moise Jr KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1548-53.

74. Belfort MA, Moise Jr KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 661-6.
75. Belfort MA, Saade GR, Moise Jr KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 526-30.
76. Belfort MA, Saade GR, Yared M, Grunewald C, Herd JA, Varner MA, Nisell H. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 402-7.
77. Keeley MM, Wade RV, Laurent SL, Hamann VD. Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulfate tocolysis. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 191-4.
78. Kovac CM, Howard BC, Pierce BT, Hoeldtke NJ, Calhoun BC, Napolitano PG. Fetoplacental vascular tone is modified by magnesium sulfate in the preeclampsia ex vivo human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 839-42.
79. Belfort MA, Saade GR, Suresh M, Johnson D, Vedernikov YP. Human umbilical vessels: responses to agents frequently used in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1395-403.
80. Walsh SW, Romney AJ, Wang Y, Walsh MD. Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 7-12.
81. Schauf B, Lang U, Stute P, Schneider St, Dietz K, Aydeniz B, Wallwiener D. Reduced red-blood-cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 147-60.

82. Schauf B, Mannschreck B, Becker S, Dietz K, Wallwiener D, Aydeniz B. Evaluation of red blood cell deformability and uterine blood flow in pregnant women with preeclampsia or IUGR and reduced uterine blood flow following the intravenous application of magnesium. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 331-43.
83. Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise Jr KJ. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 967-70.
84. Hiett AK, Devoe LD, Brown HL, Watson J. Effect of magnesium on fetal heart rate variability using computer analysis. *Am J Perinatol* 1995; 12: 259-61.
85. Rantonen T, Käätä P, Grönlund J, Ekblad U, Helenius H, Kero P, Välimäki I. Maternal magnesium sulfate treatment is associated with reduced brain-blood flow perfusion in preterm infants. *Crit Care Med* 2001; 29: 1460-5.
86. Pezzati M, Giani T, Gambi B, Dani C, Bertini G, Biagiotti R, Rubaltelli FF. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on cerebral blood flow velocity of the preterm newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 818-23.
87. Amorim MMR, Katz L, Ávila MB, Araújo DE, Valença M, Albuquerque CJM, Carvalho ARMR, Souza ASR. Perfil das admissões em uma unidade de terapia intensiva obstétrica de uma maternidade brasileira. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2006; 6: S55-S62.
88. Friedman LM, Furberg TD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. New York: Springer; 1998. p. 111.

89. Santos LC, Porto AMF, Amorim MM, Guimarães V. Distúrbios hemorrágicos de terceiro trimestre. In: Santos LC, Porto AMF, Amorim MM, Guimarães V, editores. *Obstetrícia Diagnóstico e Tratamento - Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1998. p. 259-70.
90. Santos LC, Porto AMF, Amorim MM, Guimarães V. Amniorrexe prematura. In: Santos LC, Porto AMF, Amorim MM, Guimarães V, editores. *Obstetrícia Diagnóstico e Tratamento - Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)*. Rio de Janeiro: Medsi; 1998. p. 307-18.
91. Kähler C, Schleussner E, Möller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 52-7.
92. Pereira TS, Pereira CIGS, Amim Júnior J, Chaves Netto H. Influência da nifedipina sobre o fluxo feto-placentário. *J Bras Ginecol* 1997; 107: 371-80.
93. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *The J Reproduc Med* 1987; 32: 540-2.
94. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18: 165-72.
95. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GKR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 162-9.

96. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276: 1805-10.
97. Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 178-82.
98. Nadler JL, Goodson S, Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension* 1987; 9: 379-83.
99. Sipes SL, Weiner CP, Gellhaus TM, Goodspeed JD. Effects of magnesium sulfate infusion upon plasma prostaglandins in preeclampsia and preterm labor. *Hypertension in Pregnancy* 1994; 13: 293-302.
100. Houlihan DD, Denny MC, Ravikumar N, Morrison JJ. Anti-hypertensive therapy and the feto-placental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med* 2004; 32: 315-9.
101. Chesley LC. Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 1-7.
102. Stone SR, Pritchard JA. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 574-7.
103. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 162-5.
104. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 601-7.

105. Scardo JA, Hogg BB, Newman RB. Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1249-53.
106. Nomura RMY, Francisco RPV, Sakamoto K, Zugaib M. Centralização da circulação fetal em gestações de alto risco: avaliação da vitalidade fetal e resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23: 137-43.
107. To WWK, Chan AMY, Mok KM. Use of umbilical-cerebral Doppler ratios in predicting fetal growth restriction in near-term fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 130-6.
108. Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *International J Gynecol Obstet* 2005; 91: 233-7.
109. Ayromlooi J, Desiderio DM, Tobias M, Berg P. Effect of magnesium sulfate on maternal and fetal hemodynamics and fetal brain function and metabolism. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982; 2: 305-15.
110. Lin CC, Pielet BW, Poon E, Sun G. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability in preeclamptic patients during labor. *Am J Perinatol* 1988; 5: 208-13.
111. Babaknia A, Niebyl JR. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate baseline variability. *Obstet Gynecol* 1978; 51: S2-S4.
112. Petrikovsky BM, Vintzileos AM. Magnesium sulfate and intrapartum fetal behavior. *Am J Perinatol* 1990; 7: 154-6.
113. Pritchard JA. The use of magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *J Reprod Med* 1979; 23: 107-14.
114. Cañez MS, Reed KL, Shenker L. Effect of maternal magnesium sulfate treatment on fetal heart rate variability. *Am J Perinatol* 1987; 4: 167-70.

115. Petrie RH, Yeh SY, Murata Y, Paul RH, Hon EH, Barron BA, Johnson RJ. The effects of drugs on fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130: 294-9.
116. Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. System 8000: Computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med* 1991; 19: 47-51.
117. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 673-8.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)