

HUMBERTO SADANOBU HIRAKAWA

**COMPARAÇÃO ENTRE A DOPPLERVELOCIMETRIA DAS
ARTÉRIAS UTERINAS E A IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA NA
PREDIÇÃO DE HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO E RESTRIÇÃO
DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO**

*Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia, área de Tocoginecologia, da
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,
para obtenção do título de Doutor.*

Orientadora:

Professora Adjunta Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Botucatu – SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Hirakawa, Humberto Sadanobu.

Comparação entre a Dopplervelocimetria das artérias uterinas e a impedância Bioelétrica na predição de hipertensão na gestação e restrição de crescimento intrauterino / Humberto Sadanobu Hirakawa. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientadora: Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Assunto CAPES: 40101150

1. Hipertensão na gravidez 2. Gravidez - Complicações e seqüelas

CDD 618.3661

Palavras chave: Dopplervelocimetria das artérias uterinas; Gestação; Impedância Bioelétrica; Predição; Pré-eclâmpsia

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*“Se, a princípio, a idéia não é absurda,
então não há esperança para ela”*

Albert Einstein (1879 - 1955)

DEDICATÓRIA

Minha Elaine, minha Luz

*“O Amor é a poesia dos sentidos. Ou é sublime, ou não existe.
Quando existe, existe para sempre e vai crescendo dia a dia”*

Honoré de Balzac (1799 - 1850)

Muito obrigado por você existir e estar sempre do meu lado.

Muito obrigado por você ser como você é.

E muito obrigado por você acreditar sempre em mim.

Meus Pais, Amélia e Sadayuki

“Aprende que há mais dos seus pais em você do que você supunha”

William Shakespeare (1564 - 1616)

Meus irmãos, Massa, Dinha, Akemi e Marcelo

*“Alguns pensam que para se ser amigo basta querê-lo, como se
para se estar são bastasse desejar a saúde”*

Aristóteles (384 a.C. - 322 a.C.)

Meus queridos, Tia Lizete e Tio Jonas

“Mestre não é quem ensina, mas quem, de repente, aprende”

João Guimarães Rosa (1908 - 1967)

AGRADECIMIENTOS

“E a pergunta que me vem, em tom de agradecimento, é: por que será que você aconteceu na minha vida? Não espero respostas, mas deixo-me aos seus cuidados.”

Autor desconhecido

Agradeço

*À Professora Adjunta **Iracema de Mattos Paranhos Calderon**, minha orientadora, que confiou em mim e em meu trabalho, acreditou em meu potencial e me ajudou, de forma incomensurável, nessa conquista;*

*Ao Professor Doutor **Marcos Consonni**, meu primeiro orientador, que me auxiliou nos passos iniciais dessa jornada, escutou minhas idéias, me deu crédito e me deixou seguir por esse caminho;*

*Ao Professor Titular **José Carlos Peraçoli**, pelas importantes contribuições a este trabalho e por todos os ensinamentos que tive durante toda minha formação;*

*Aos colegas da disciplina de obstetrícia, pela amizade e pelo apoio na coleta dos dados, especialmente à **Juliana, Anice Maria e Cláudia**;*

*Aos servidores **Neide e Eleni**, por terem cuidado de minha agenda, garantindo que eu conseguisse cumprir minhas metas;*

Às estagiárias do curso de nutrição, Camila Antonelli, Marília, Camila Braga, Fabiane e Amanda, pela ajuda na coleta dos dados;

À Líciana Vaz de Arruda Silveira, pela cuidadosa análise estatística;

Aos servidores da Biblioteca, do CIMED e do GAP, pela maneira gentil e prestativa com que fui atendido;

A Universidade Federal de São Carlos que me liberou de minhas atividades acadêmicas para realizar esta pesquisa.

E um agradecimento especial às gestantes e aos seus filhos, sem os quais isto não seria possível e nem faria sentido.

“O perfume sempre perdura na mão que oferece a rosa.”

Halda Bejar

SUMÁRIO

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo | 11 |
| Abstract | 15 |
| Introdução | 19 |
| Objetivos | 28 |
| Método | 30 |
| Desenho e local do estudo | 31 |
| Tamanho amostral | 31 |
| Sujeitos e critérios de inclusão e não-inclusão | 31 |
| Técnicas de avaliação | 32 |
| Desfechos avaliados | 34 |
| Análise estatística..... | 35 |
| Aspectos éticos..... | 36 |
| Publicações | 37 |
| Artigo 1. Associação entre Impedância Bioelétrica e a ocorrência de Hipertensão Arterial e Restrição de Crescimento Intrauterino | 39 |
| Artigo 2. Desempenho da Impedância Bioelétrica, comparada à Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas, na predição de Pré-eclâmpsia | 62 |
| Considerações Finais | 83 |
| Referências | 87 |
| Anexos | 94 |

RESUMO

COMPARAÇÃO ENTRE A DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS E A IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA NA PREDIÇÃO DE HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO

AUTOR: Humberto Sadanobu Hirakawa

Orientador: Professora Adjunta Iracema de Mattos Paranhos Calderon

RESUMO

Objetivo: Avaliar as possíveis associações entre os valores diretos, resistência e reactância, obtidos pela BIA, no segundo e terceiro trimestres da gestação, e a ocorrência de hipertensão arterial e RCIU e comparar, para os parâmetros com associação positiva, o desempenho preditivo dos dois métodos – BIA e Dopplerverlocimetria das artérias uterinas, realizados nos mesmos períodos da gestação. **Desenho do estudo:** Coorte prospectiva. **Local do estudo:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP. **População:** 200 gestantes acompanhadas no Ambulatório de Pré-natal. **Método:** As gestantes realizaram BIA e estudo Dopplerverlocimétrico das artérias uterinas entre 22 e 26 semanas e entre 30 e 34 semanas de gestação. **Desfechos:** Foi considerado como desfecho materno o desenvolvimento de hipertensão arterial após a 20ª semana de gestação, sendo que à presença de proteinúria igual ou superior a 300 mg em urina de 24 horas confirmou o diagnóstico de PE e os casos de hipertensão arterial isolada, livre de proteinúria, foram considerados como Hipertensão Gestacional (HG). Para o recém-nascido, considerou-

se a relação do peso com a idade gestacional ao nascimento. **Análise estatística:** Foram analisadas as associações entre a ocorrência das complicações perinatais consideradas e os valores médios de resistência e reactância, entre 22 e 24 semanas e entre 30 e 34 semanas de gestação. O índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi testado como variável de confusão, por análise de covariância; a comparação entre os resultados foi realizada pelo teste de Tukey, considerando $p < 0,05$. Gráficos de dispersão e Curvas ROC foram elaboradas para o parâmetro de impedância bioelétrica que mostrou associação mais precoce e para os índices de pulsatilidade médio das artérias uterinas, obtido pela Dopplervelocimetria, na predição de complicações. A área sobre as curvas foram calculadas e determinado valor de referência para os parâmetros considerados. Estes valores foram utilizados, isolados ou em combinação, em série e em paralelo, para cálculo de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e risco relativo. Considerou-se, para a significância estatística, $p < 0,05$. **Resultados:** No segundo trimestre a média da resistência do grupo PE (477,5 Ω) foi menor que a observada nos demais grupos (571,9 Ω e 565,5 Ω , sem hipertensão e HG, respectivamente). No terceiro trimestre as médias de resistência e reactância no grupo PE, respectivamente, 385,2 Ω e 39,6 Ω , foram menores do que as encontradas nos outros grupos (530,5 Ω e 54,9 Ω , sem hipertensão, e 497,0 Ω e 51,4 Ω , HG) ($p < 0,05$). Esses resultados foram independentes do IMC e não houve associação entre BIA e RCIU. A análise das curvas ROC determinou valores de resistência de 510 Ω para o qual obteve-se sensibilidade de 86,7%, semelhante à observada no PIM (73,3%), com valor de corte de 0,78. A especificidade da resistência foi de 77,3%, estatisticamente superior ao encontrado no PIM (49,7%). Este valor também foi significativamente maior com o uso dos dois métodos em série. **Conclusão:** Os resultados indicam

associação entre BIA e PE, sugerindo o método como preditor desta complicação. A resistência/BIA apresentou sensibilidade semelhante ao PIM em prever o risco, mas melhor especificidade para afastar o risco de desenvolver PE.

Palavras-chave: Dopplervelocimetria das artérias uterinas; Gestação; Impedância Bioelétrica; Predição; Pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

COMPARISON BETWEEN THE UTERINE ARTERY DOPPLER VELOCITY AND BIOELECTRIC IMPEDANCE ANALYSIS IN THE PREDICTION OF HYPERTENSION IN PREGNANCY AND INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

AUTHOR: Humberto Sadanobu HIRAKAWA

Advisor: Associate Professor Iracema de Mattos Paranhos CALDERON

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the possible associations between the direct values, resistance and reactance, obtained by BIA in the second and third trimesters of pregnancy and the occurrence of arterial hypertension and IUGR and compare, for the parameters with positive association, the predictive performance by two methods – BIA and Uterine Arteries Dopplervelocimetry (pulsatility indices average), performed in the same periods of pregnancy. **Study Design:** Prospective cohort study. **Setting:** Clinic Hospital of Botucatu Medicine College. **Population:** 229 women followed in the Prenatal Clinic. **Method:** The women underwent BIA and Uterine Arteries Dopplervelocimetry between 22 and 26 weeks and between 30 and 34 weeks of gestation. **Outcomes:** maternal outcomes were considered as the development of hypertension after the 20th. week of gestation, whereas the presence of proteinuria greater than or equal to 300 mg in 24 hours of urine confirmed the diagnosis of PE and the cases of hypertension alone, free of proteinuria, were considered as gestational

hypertension (GH). For newborns, the ratio of weight to gestational age at birth was considered. **Statistical analysis:** We examined the associations between the occurrences of perinatal complications and considered the average values of resistance and reactance, between 22 and 24 weeks and between 30 and 34 weeks of gestation. Prepregnancy body mass index (BMI) was tested as a variable of confusion, by analysis of covariance, the comparison between the results was performed by Tukey test, considering $p < 0.05$. Graphs of dispersion and ROC curves were developed for the parameter of bioelectric impedance showed early association and the average pulsatility indices of uterine arteries, obtained by Dopplervelocimetry in the prediction of complications. The areas on the curves were calculated and determined reference value for the parameters considered. These values were used, alone or in combination, in series and in parallel to calculate sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and relative risk. $P < 0.05$ was considered significant. **Results:** In the second trimester the average resistance of the PE group (477.5 Ω) was lower than that observed in other groups (571.9 Ω and 565.5 Ω , without hypertension and HG, respectively). In the third trimester the average resistance and reactance in the PE, respectively, 385.2 Ω and 39.6 Ω , were lower than those found in other groups (530.5 Ω and 54.9 Ω , without hypertension, and 497.0 Ω and 51.4 Ω , HG) ($p < 0.05$). These results were independent of BMI and there was no association between IUGR and BIA. The analysis of ROC curves determined values of resistance of 510 Ω for which it was obtained sensitivity of 86.7%, similar to that observed in PIM (73.3%), with cut-off value of 0.78. The specificity of resistance was 77.3%, statistically higher than that found in the PIM (49.7%). This value was also significantly higher with the use of two methods in series. **Conclusion:** The results suggest a positive association between BIA

and PE, suggesting the method as a predictor of this complication. The resistance / BIA showed similar sensitivity to the PIM to provide the risk, but better specificity to avoid the risk of developing PE.

Keywords: bioelectric impedance, Dopplervelocimetry of uterine arteries, Prediction, Preeclampsia, pregnancy.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é desordem multissistêmica de causa desconhecida, exclusiva da espécie humana, caracterizada por resposta vascular anormal à placentação, associada a aumento da resistência vascular sistêmica, ativação do sistema de coagulação e disfunção endotelial. Os achados clínicos mais comuns são a hipertensão arterial com proteinúria, como manifestação materna da doença, e a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), como manifestação fetal (Sibai, Dekker et al. 2005; Ness and Sibai 2006). No entanto, a gama de complicações materno-fetais é muito mais ampla e potencialmente grave, fazendo com que a PE configure como a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal, importante indicador na qualidade da assistência perinatal, especialmente em países que avançaram no controle de causas como infecção e hemorragia (Khan, Wojdyla et al. 2006; Benhamou, Chassard et al. 2009).

A despeito dos avanços no cuidado perinatal, a frequência de PE não tem diminuído (Khan, Wojdyla et al. 2006), sendo a nossa pobre compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos o maior impedimento para o avanço na área de predição e prevenção (Sibai, Dekker et al. 2005; Ness and Sibai 2006).

É importante destacar que a etiologia da PE permanece indeterminada. Embora existam inúmeras teorias que tentam explicar a patogênese da doença e de suas inúmeras manifestações, não existe consenso na literatura ou evidências científicas que suportem uma hipótese única que congregue todos os seus aspectos fisiopatológicos (Sibai, Dekker et al. 2005).

Ness e Sibai propõem que uma predisposição materna à disfunção endotelial desempenharia papel chave na patogênese da PE e da RCIU. No entanto, reconhecem a possibilidade de que diferentes processos fisiopatológicos estejam envolvidos nos casos de nulíparas e de gestantes com múltiplos fatores risco, como a existência de doença vascular pré-existente e o diabetes mellitus (Ness and Sibai 2006). Outras possíveis diferenças podem existir nos casos que se manifestam antes da 34ª semana, quando comparadas com as que acontecem no termo ou no puerpério, e as que apresentam ou não associação entre manifestações materna e fetal (Ness and Roberts 1996; Vatten and Skjaerven 2004; Sibai, Dekker et al. 2005; Ness and Sibai 2006; Valensise, Vasapollo et al. 2008)

Khaw et al, em estudo realizado com 534 gestantes, entre 11 e 14 semanas de gestação, observaram que as que evoluíram com PE sem RCIU apresentaram fração de ejeção aumentada e função ventricular esquerda reforçada, sem alteração no estudo Dopplervelocimétrico das artérias uterinas; as gestantes que evoluíram com RCIU sem PE apresentaram função ventricular esquerda diminuída e alteração Dopplervelocimétrica. As gestantes com ambas as complicações apresentaram perfil mais próximo das que tiveram apenas RCIU, comparadas àquelas que evoluíram com PE isolada (Khaw, Kametas et al. 2008).

Valensise et al, em estudo realizado com 1345 gestantes, evidenciaram diferenças no perfil hemodinâmico das que evoluíram com PE precoce (<34 semanas) e tardia (> 34 semanas). As primeiras apresentaram valores de fração de ejeção menores que o controle; as que evoluíram com PE tardia apresentaram fração de ejeção aumentada (Valensise, Vasapollo et al. 2008).

Esses estudos parecem confirmar a natureza heterogênea da PE.

Uma vez que a prevenção primária da PE não é possível, pelo fato de sua etiologia permanecer obscura, a prevenção secundária tem sido apontada como importante aliada para melhorar os resultados maternos e perinatais (Barton and Sibai 2008; Meads, Cnossen et al. 2008; Briceno-Perez, Briceno-Sanabria et al. 2009). No entanto, tratamentos preventivos indiscriminados não se mostraram efetivos ou apresentaram efeitos limitados (CLASP 1994), os melhores resultados foram obtidos com medidas dirigidas a populações de risco (Askie, Duley et al. 2007; Duley, Henderson-Smart et al. 2007). Dessa forma, a predição acurada da PE é crucial para a alocação judiciosa de recursos para monitoramento e implementação de medidas preventivas (Askie, Duley et al. 2007; Cnossen, Morris et al. 2008).

A avaliação da adaptação locorregional tem sido tema de intensa investigação científica, a partir da qual se estabeleceu método de predição de complicações na gestação (Campbell, Diaz-Recasens et al. 1983; Papageorghiou, Yu et al. 2002; Cnossen, Morris et al. 2008). A persistência de resistência elevada ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas, observada pela Dopplervelocimetria, antecipa as repercussões

clínicas da circulação uteroplacentária não adaptada à gestação (Papageorghiou, Yu et al. 2002; Cnossen, Morris et al. 2008; Yu, Khouri et al. 2008; Groom, North et al. 2009).

Em estudo pioneiro, Campbell et al propuseram método para investigar o fluxo sanguíneo útero-placentário no segundo e terceiro trimestres da gestação, utilizando o Doppler de pulso. Estudando 31 gestantes com hipertensão arterial e RCIU, esses autores demonstraram que a baixa velocidade diastólica final nas ondas de velocidade de fluxo (OVF) das artérias arqueadas estava associada a menor peso ao nascimento e menores índices de Apgar, além do aumento na incidência de cesárea (Campbell, Diaz-Recasens et al. 1983).

Em seguida, diversos outros autores confirmaram a correlação existente entre resultados alterados na Dopplervelocimetria e intercorrências gestacionais, especialmente PE e RCIU (Trudinger, Giles et al. 1985; Trudinger, Giles et al. 1985; Papageorghiou, Yu et al. 2002).

Yu et al em estudo multicêntrico que incluiu 30639 gestantes, encontraram média de índice de pulsatilidade (PI) acima do percentil 95 em 77,2% de mulheres que desenvolveram PE e necessitaram de partos antes da 34ª semana de gestação, 35,9% cujos partos ocorreram entre 34 e 37 semanas e 21,9% em que os partos ocorreram após a 37ª semana. Esses autores concluem que resultados alterados na Dopplervelocimetria das artérias uterinas relacionam-se a ocorrência de PE, mas este método mostra-se mais efetivo em identificar os casos de maior gravidade (Yu, Khouri et al. 2008).

Em nosso meio, Hirakawa et al, avaliaram a presença de incisura bilateral e a relação sístole-diástole em 538 gestantes. Esse estudo identificou sensibilidade de

25,7%, especificidade de 94,9% e risco relativo de 4,09 na predição de pré-eclâmpsia, para a associação presença de incisura e relação S/D alterada, combinados em série (Hirakawa and Consonni 2004).

Cnossem et al em meta-análise que incluiu 79.547 gestantes, concluíram que o PI e a presença de incisura bilateral, associados em série, são os melhores parâmetros Dopplervelocimétricos a serem empregados como preditores para PE e RCIU, indicando sua utilização tanto para populações de baixo como de alto risco. No entanto, reconhecem a dificuldade de implementação desse método a nível populacional, em função do elevado custo implicado (Cnossem, Morris et al. 2008).

Se a avaliação da circulação locorregional como método preditor mereceu tamanha atenção da literatura científica, o mesmo não aconteceu com a avaliação da circulação sistêmica.

Nesse sentido, o advento da análise de impedância bioelétrica (BIA) trouxe novas informações, de forma prática e segura. A BIA é método não invasivo, de aplicação simples, rápida e indolor, segura para ser usada na gravidez e tem resultados de fácil reprodução. Embora exija equipamento especializado, este é portátil e de custo relativamente baixo (McCarthy, Strauss et al. 2004).

Este método é fundamentado na condução de uma corrente elétrica, com frequência única e constante, para determinar o volume condutor total do organismo. A resistência ao fluxo da corrente elétrica apresentada pelas substâncias corporais depende da sua condutividade. Os compartimentos condutores, como os tecidos sem

gordura (magros), contêm grandes quantidades de água e eletrólitos, e, portanto, são facilitadores da condução elétrica. Por outro lado, a gordura e os ossos são maus condutores e oferecem grande resistência à corrente elétrica (Nyboer 1972; De Lorenzo, Andreoli et al. 1997; Kyle, Bosaeus et al. 2004).

Os resultados da BIA são expressos na forma de duas variáveis, a resistência e a reactância. A resistência é descrita como a oposição pura ao fluxo de corrente elétrica imposta pelo condutor e equivale ao inverso da condutância, sendo esta a capacidade de conduzir corrente. A reactância, ou resistência capacitiva, é a oposição ao fluxo da corrente elétrica causada por capacitores. O capacitor consiste de duas ou mais placas, separadas por material isolante não condutivo ou dielétrico, utilizado para armazenar carga elétrica, sendo esta propriedade denominada capacitância. A reactância é, portanto, o inverso da capacitância. Esta variável está representada no corpo humano pelas membranas celulares, constituídas de uma camada de lipídios não condutora, situada entre duas camadas condutoras de proteínas. Portanto, a reactância é um indicador da quantidade de massa intracelular e da massa celular corporal (Kyle, Bosaeus et al. 2004).

Inúmeros estudos comprovam a correlação existente entre os resultados obtidos pela BIA e a composição corporal (Kushner, Kunigk et al. 1990; De Lorenzo, Andreoli et al. 1997; Buchholz, Bartok et al. 2004; Kyle, Bosaeus et al. 2004). Lukaski et al em estudo com 140 voluntários, compararam os resultados obtidos pela hidrodensitometria e pela BIA. Esses autores demonstraram a estreita correlação existente entre a massa magra obtida por qualquer um dos dois métodos. Nesse mesmo estudo também foi demonstrada a correlação entre a condutância bioelétrica

obtida pela BIA e a massa magra obtida pela hidrodensitometria (Lukaski, Bolonchuk et al. 1986).

Sua utilização na gestação também tem sido alvo de estudos na literatura. Lukaski et al, comparando técnica de espaço diluição de deutério (DDS) com a BIA, na determinação da água corporal total em 40 gestantes, demonstraram correlação entre os resultados, bem como a variação nesse volume nos diferentes trimestres da gestação (Lukaski, Siders et al. 1994).

Morita et al, acompanharam 90 gestantes e observaram que a impedância diminuía significativamente com a progressão da gestação. No mesmo estudo, as gestantes que apresentaram edema, em período próximo ao termo da gestação, foram identificadas pela impedância bioelétrica, antes do aparecimento do sinal clínico, sugerindo a capacidade do método em prever esse fenômeno (Morita, Takeuchi et al. 1999).

Yasuda et al, em estudo com 440 gestantes, também observaram a progressão do volume de água corporal total, de acordo com a evolução da gestação e a capacidade do método de antever o aparecimento de edema clínico, em especial, naquelas que evoluíram com PE. Por analogia, sugere-se, também, a capacidade do método em prever a PE (Yasuda, Takeuchi et al. 2003).

Estudo realizado em nosso serviço, comparando gestantes com PE e normais, mostrou diferença nos resultados obtidos pela BIA, tanto nos parâmetros diretos, resistência e reactância, como nos indiretos, entre eles, o volume de água corporal total e extracelular (Silva, Peraçoli et al. 2008).

Ghezzi et al, analisando os dados obtidos de 169 gestantes, demonstrou a associação entre as relações estatura²/resistência e estatura²/reactância, obtidas na 25^a semana de gestação, e o peso ao nascer, sugerindo capacidade preditiva do método para o peso do recém-nascido (Ghezzi, Franchi et al. 2001).

Nos portais Pubmed e Medline, incluindo termos de busca como pré-eclâmpsia, impedância bioelétrica, gestação ou gravidez e predição não foram encontrados estudos que avaliassem o desempenho preditivo da BIA, no segundo e no terceiro trimestre da gestação, para a ocorrência de PE e RCIU.

Desta forma, este estudo foi delineado para avaliar as possíveis associações entre os valores diretos da BIA, resistência e reactância, no segundo e terceiro trimestres da gestação, e a ocorrência de complicações maternas e perinatais associadas à hipertensão arterial. Pretendeu-se, também, comparar o desempenho preditivo deste método, testando o(s) parâmetro(s) da BIA que apresentasse(m) associação mais precoce (segundo trimestre), com os resultados da Dopplervelocimetria, usando o índice de pulsatilidade médio (PIM) das artérias uterinas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Este estudo foi desenvolvido considerando-se duas etapas principais: (1) a busca de possíveis associações entre os resultados observados na BIA e a ocorrência de hipertensão na gestação e RCIU e (2) a identificação do desempenho do método (BIA), em prever as associações encontradas, comparado aos resultados da Dopplervelocimetria das artérias uterinas. Essas etapas determinaram os objetivos do estudo e definiram os artigos a serem publicados.

Portanto, este estudo teve como OBJETIVOS:

- avaliar as possíveis associações entre os valores diretos, resistência e reactância, obtidos pela BIA, no segundo e terceiro trimestres da gestação, e a ocorrência de hipertensão arterial e RCIU (artigo 1);
- comparar, o potencial preditivo dos dois métodos – BIA, testando o(s) parâmetro(s) que apresentasse(m) associação mais precoce (segundo trimestre), e Dopplervelocimetria/PIM das artérias uterinas, realizados nos mesmos períodos da gestação (artigo 2).

MÉTODOS

MÉTODO

DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo, realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, no período de março de 2007 a outubro de 2008.

TAMANHO AMOSTRAL

Considerando resultados anteriores do serviço, a significância de 5% e o erro amostral de 1%, o tamanho amostral mínimo calculado foi de 228 gestantes.

SUJEITOS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO-INCLUSÃO

Foram incluídas, 229 mulheres com gestação única, em acompanhamento pré-natal no serviço que, de acordo com protocolo de atendimento, realizaram avaliação ultrassonográfica no primeiro trimestre da gravidez, para confirmação da idade gestacional, e entre 22 e 26 semanas para avaliação Dopplervelocimétrica das artérias uterinas, e que aceitaram participar voluntariamente do estudo e assinaram o TCLE, após esclarecimento dos seus objetivos e dos possíveis riscos envolvidos. Não foram incluídas no estudo gestantes em uso de medicação anti-hipertensiva e/ou com conhecido efeito diurético.

TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO

As gestantes incluídas no estudo realizaram o exame ultrassonográfico para avaliação Dopplervelocimétrica das artérias uterinas e o exame de BIA, no mesmo momento da consulta de pré-natal, entre 22 e 26 semanas e no período entre 30 e 34 semanas de gestação.

O estudo Dopplervelocimétrico foi realizado por ecografista certificado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, utilizando aparelho TOSHIBA® – *PowerVision 6000*, com transdutor convexo multifrequencial (3,5 – 6,0 MHz).

A identificação da artéria uterina e a obtenção da onda de velocidade de fluxo seguiram metodologia já descrita na literatura (Groom, North et al. 2009). Com a gestante em posição semi-sentada, foi realizado exame ultrassonográfico trans-abdominal com Doppler colorido, identificando-se o cruzamento da artéria uterina com os vasos ilíacos externos. A amostra Doppler foi coletada aproximadamente no centímetro distal ao ponto de cruzamento. A qualidade da onda de velocidade de fluxo foi maximizada aplicando-se o menor ângulo possível entre o feixe de ultrassom e o eixo longitudinal do vaso (entre 15 e 50°), sendo aceitas somente ondas com limites bem definidos. Quando cinco ondas consecutivas, homogêneas e de qualidade satisfatória, foram obtidas, o índice de pulsatilidade foi calculado pela média dessas cinco ondas. O mesmo procedimento foi repetido na artéria uterina contralateral. Os resultados obtidos da avaliação bilateral das artérias foram somados e divididos por dois, obtendo-se, assim, o Índice de Pulsatilidade Médio (PIM) das artérias uterinas (Cnossen, Morris et al. 2008).

A avaliação pela BIA foi realizada por equipe devidamente treinada, acompanhada por nutricionista experiente, utilizando aparelho RJL Quantum II (*RJL Systems®*, *Clinton Township, MI, EUA*) com técnica tetrapolar e frequência fixa de 50 kHz.

As gestantes, sem sapatos ou meias, foram posicionadas em decúbito dorsal horizontal, com os braços e pernas afastadas do tronco, sobre maca de material não condutivo. Eletrodos adesivos de alumínio (*modelo LMB3 Resting-PG®*, *RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA*) foram posicionados no centro da superfície dorsal das mãos e dos pés, próximo, respectivamente, às articulações metacarpofalangeais e metatársicofalangeais e, também, entre as proeminências distais do rádio e da ulna e entre os maléolos, medial e lateral, no tornozelo. Os eletrodos ligados ao gerador de corrente (I) foram colocados a uma distância mínima do diâmetro do punho ou do tornozelo dos eletrodos detectores emparelhados (V). Uma corrente de excitação de 800µA, corrente alternada, em 50 kHz foi introduzida entre os eletrodos distais da mão e do pé, a quebra de tensão em todo o paciente foi detectada com os eletrodos proximais (Lukaski 1999). Foram obtidas as medidas de resistência e reactância, sendo considerada a acurácia de, respectivamente, +/- 0,5% e +/- 1,0% e a precisão de 1ohm, para ambos os parâmetros (RJL System 2008). Esta técnica está demonstrada na Ilustração 1.

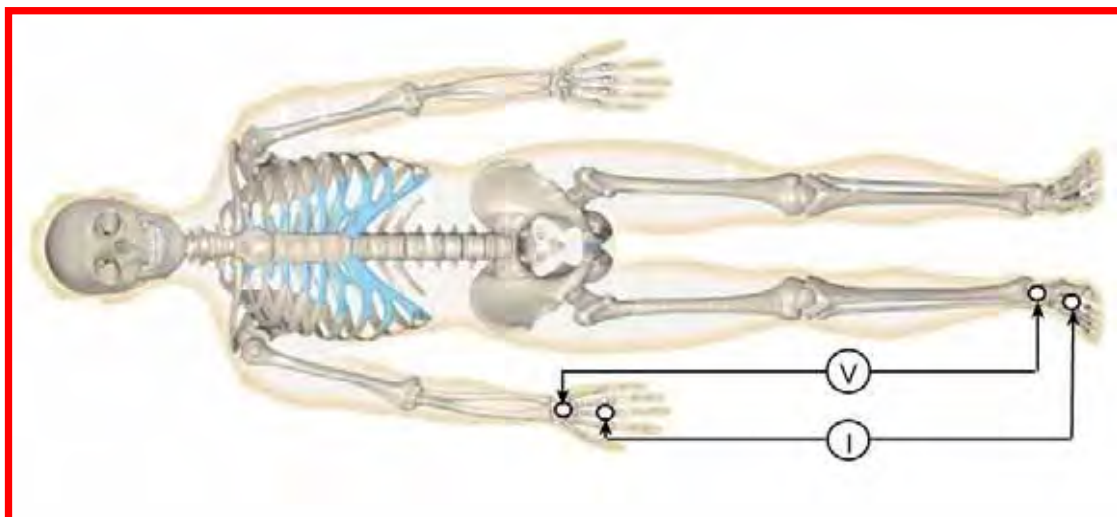


Ilustração 1. Posicionamento dos eletrodos para análise de impedância bioelétrica (BIA).

O índice de massa corporal (IMC; g/cm^2) pré-gestacional, calculado pela relação peso/estatura² (Bodnar, Catov et al. 2007), foi considerado como variável de confusão e incluído na análise estatística na busca de possíveis associações entre BIA e a ocorrência de hipertensão arterial e RCIU.

DESFECHOS AVALIADOS

Foi considerado como desfecho materno o desenvolvimento de hipertensão arterial após a 20ª semana de gestação. Para o recém-nascido, considerou-se a relação do peso com a idade gestacional ao nascimento.

O diagnóstico de hipertensão arterial foi confirmado em gestantes que apresentaram pressão arterial maior ou igual a 140 X 90 mmHg, em pelo menos duas aferições, com intervalo de 4 horas. A hipertensão arterial associada à presença de proteinúria, igual ou superior a 300 mg em urina de 24 horas, confirmou o diagnóstico

de PE. Os casos de hipertensão arterial isolada, livre de proteinúria, foram considerados como Hipertensão Gestacional (HG) (NHBP 2000).

Os recém-nascidos foram classificados pela relação peso e idade gestacional no momento do parto, de acordo com os valores propostos por Alexander et al (Alexander, Himes et al. 1996), usados na rotina do serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. Os recém-nascidos foram considerados pequenos para idade gestacional (PIG) quando o peso corporal ficou abaixo do percentil 10.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel 2007® SP2 MSO / Microsoft Corporation*. Os dados foram analisados utilizando o programa de análise estatística *SAS for windows®*, versão 9.1, distribuído por *SAS Institute Inc*, o programa de análise estatística e epidemiológica *SPSS Statistics 16.0®*, fornecido por *SPSS Inc*. e o programa de análise estatística e epidemiológica *Epi-info (versão 6,04)®*, distribuído por *Center for Disease Control and Prevention-CDC*, EUA e Organização Mundial da Saúde-OMS.

Para o Objetivo/Artigo 1 – Foram analisadas as associações entre a ocorrência dos desfechos maternos e perinatais pré-estabelecidos e os valores médios de resistência e reactância, obtidos pela BIA, em dois momentos, 22 a 26 semanas e 30 a 34 semanas de gestação. O IMC foi considerado como variável de confusão e incluído na análise de covariância (ANCOVA), aplicando-se o teste de Tukey para as

comparações entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes estatísticos ($p < 0,05$).

Para o Objetivo/Artigo 2 – Identificados (1) o parâmetro da BIA, responsável pela associação mais precoce com os desfechos pré-estabelecidos, e (2) o respectivo desfecho, previamente identificado pela BIA, foram elaborados o gráfico de dispersão e as curvas ROC de cada um dos parâmetros dos dois métodos testados (parâmetro/BIA e PIM/Doppler artérias uterinas) na predição do referido desfecho. Foram calculados os respectivos valores das áreas sob a curva e os índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e risco relativo, isolados ou em associação, em série ou em paralelo. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes estatísticos ($p < 0,05$).

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, em 05 de março de 2007 (parecer em anexo).

PUBLICAÇÕES

Objetivo específico 1:

- **Artigo 1:** Hirakawa HS, Silva EG, Peraçoli JC, Consonni M, Calderon IMP. Associação entre Impedância Bioelétrica e a ocorrência de Hipertensão Arterial e Restrição de Crescimento Intrauterino. Formatado segundo normas de publicação para *Br J Obstet Gynaecol*

Objetivo específico 2:

- **Artigo 2:** Hirakawa HS, Silva EG, Villas-Bôas JMS, Peraçoli JC, Consonni M, Calderon IMP. Desempenho da Impedância Bioelétrica, comparada à Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas, na predição de Pré-eclâmpsia. Formatado segundo normas de publicação de *Am J Obstet Gynecol*.

ARTIGO 1

Artigo 1 - Associação entre Impedância Bioelétrica e a ocorrência de Hipertensão Arterial e Restrição de Crescimento Intrauterino

Humberto Sadanobu Hirakawa^{a,b}, Elaine Gomes da Silva^{a,c}, José Carlos Peraçoli^a, Marcos Consonni^a, Iracema de Mattos Paranhos Calderon^a

^a Programa de PG em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brasil.

^b Departamento de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.

^c Hospital-Escola Municipal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

Correspondência

Humberto Sadanobu Hirakawa

DMed / CCBS / UFSCar - Caixa Postal 676

13.565-905 São Carlos – SP – Brasil

humberto@ufscar.br

Running title: BIA associada à hipertensão arterial e restrição intraútero

Resumo

Objetivo: analisar possíveis associações entre resistência e reactância, avaliadas pela análise de impedância bioelétrica (BIA), no segundo e terceiro trimestres da gestação, e ocorrência de hipertensão arterial e restrição de crescimento intrauterino (RCIU).

Desenho do estudo: Coorte prospectiva. **Local do estudo:** Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. **População:** 229 gestantes acompanhadas no Serviço. **Método:** As gestantes foram submetidas à BIA, no segundo (22 e 26 semanas) e terceiro (30 e 34 semanas) trimestres, para avaliação dos valores de resistência e reactância. **Desfechos:** Considerou-se o desenvolvimento de hipertensão arterial, após a 20ª semana, com ou sem proteinúria, respectivamente, Pré-eclâmpsia (PE) e Hipertensão Gestacional (HG), e a ocorrência de RCIU, avaliada pela adequação peso / idade gestacional do recém-nascido. O índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi testado como variável de confusão, por análise de covariância; a comparação entre os resultados foi realizada pelo teste de Tukey, considerando $p < 0,05$. **Resultados:** No segundo trimestre a média da resistência do grupo PE (477,5 Ω) foi menor que a observada nos demais grupos (571,9 Ω e 565,5 Ω , sem hipertensão e HG, respectivamente). No terceiro trimestre as médias de resistência e reactância no grupo PE, respectivamente, 385,2 Ω e 39,6 Ω , foram menores do que as encontradas nos outros grupos (530,5 Ω e 54,9 Ω , sem hipertensão, e 497,0 Ω e 51,4 Ω , HG) ($p < 0,05$). Esses resultados foram independentes do IMC e não houve associação entre BIA e RCIU. **Conclusão:** Os resultados indicam associação entre BIA e PE, sugerindo o método como preditor desta complicação.

Palavras-chave: Gestação; Pré-eclâmpsia; Impedância Bioelétrica

Article 1 - Association between bioelectric impedance and the occurrence of hypertension and intrauterine growth restriction

Purpose: To evaluate possible associations between resistance and reactance, obtained by BIA, in the second and third trimesters of pregnancy, and occurrence of hypertension and IUGR. **Study Design:** Prospective cohort study. **Setting:** Clinic Hospital of Botucatu Medicine College. **Population:** 229 women followed in the Prenatal Clinic. **Method:** The women underwent BIA between 22 and 26 weeks and between 30 and 34 weeks of gestation, to evaluate the values of resistance and reactance. **Outcomes:** We considered the development of hypertension after the 20th week, with or without proteinuria, respectively, preeclampsia (PE) and gestational hypertension (GH), and the occurrence of IUGR, assessed the adequacy weight / gestational age of the newborn. Prepregnancy Body mass index (BMI) was tested as a variable of confusion, by analysis of covariance, the comparison between the results was performed by Tukey test, considering $p < 0.05$. **Results:** In the second trimester, the average resistance of the PE group (477.5 Ω) was lower than that observed in other groups (571.9 Ω and 565.5 Ω , without hypertension and HG, respectively). In the third trimester, the average resistance and reactance in the PE, respectively, 385.2 Ω and 39.6 Ω , were lower than those found in other groups (530.5 Ω and 54.9 Ω , without hypertension, and 497.0 Ω and 51.4 Ω , HG) ($p < 0.05$). These results were independent of BMI and there was no association between IUGR and BIA. **Conclusion:** The results suggest a positive association between BIA and PE, suggesting the method as a predictor of this complication.

Keywords: bioelectric impedance, pregnancy, preeclampsia.

Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é desordem multissistêmica, de causa desconhecida, exclusiva da espécie humana, caracterizada por resposta vascular anormal à placentação e associada a aumento da resistência vascular sistêmica e ativação do sistema de coagulação e disfunção endotelial. Os achados clínicos mais comuns são a hipertensão arterial com proteinúria (PE), como manifestação materna da doença, e a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), como manifestação fetal⁽¹⁻²⁾. No entanto, a gama de complicações materno-fetais é muito mais ampla e potencialmente grave, fazendo com que a PE configure como a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal, importante indicador de qualidade da assistência perinatal, especialmente em países que avançaram no controle de causas como a infecção e a hemorragia⁽³⁻⁴⁾. Apesar dos avanços no cuidado perinatal, a frequência de PE não tem diminuído⁽³⁾, sendo a nossa pobre compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o maior impedimento para o avanço na área de predição e prevenção desta complicação⁽¹⁻²⁾.

É conhecida a presença de modificações circulatórias sistêmicas e locorreionais em gestantes com adaptação adequada à gestação, destacando-se, entre elas, a expansão do volume extracelular, intersticial e plasmático, o aumento do débito cardíaco, a queda da resistência periférica e uteroplacentária e a menor reatividade vascular a agentes vasopressores⁽⁵⁻⁷⁾. A inadequação desses processos adaptativos associa-se à ocorrência da PE^(1-2, 8-10).

A avaliação da adaptação locorreional tem sido tema de intensa investigação científica, a partir da qual se estabeleceu método de predição de complicações na

gestação⁽¹¹⁻¹⁴⁾. A persistência de elevada resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas, observada pela Dopplervelocimetria, antecipa as repercussões clínicas da circulação uteroplacentária não adaptada à gestação^(12-13, 15-16). Entretanto, embora seja reconhecida a associação entre alterações Dopplervelocimétricas das artérias uterinas e a ocorrência de PE, os estudos existentes mostram divergências sobre o desempenho preditivo do método^(12-13, 15). Os resultados obtidos variam segundo os parâmetros adotados, mas, de maneira geral, apresentam valor mediano na relação sensibilidade/especificidade. O método tem melhor desempenho na predição dos casos mais graves^(12-13, 17).

Autores têm sugerido que a PE pode se tratar de uma síndrome de causas heterogêneas, o que explicaria a variedade de combinações observada entre as suas manifestações clínicas^(1-2, 10, 18). Recentemente, um estudo avaliou a ecocardiografia materna na 24ª semana e identificou comportamentos distintos para as gestantes que evoluíram com PE precoce, antes da 34ª semana, e PE tardia, após a 34ª semana⁽⁹⁾. Ness e Sibai sugerem que a presença de disfunção endotelial é o principal evento relacionado ao aparecimento dos sinais clínicos característicos da PE e que a inadequação na interação materno-placentária funcionaria como fator facilitador ou, possivelmente, como conseqüência dessa disfunção pré-existente⁽²⁾.

Estas diferenças repercutem na Dopplervelocimetria das artérias uterinas, que parece mais fortemente relacionada aos casos de PE com manifestação precoce e de PE associada à RCIU^(2, 16, 19).

Poucos são os estudos realizados para avaliação da adaptação circulatória sistêmica como método preditivo para a ocorrência de PE. Nesse sentido, a introdução

da análise da impedância bioelétrica (BIA) na gestação tem trazido importantes contribuições.

A BIA é método não invasivo, de aplicação simples, rápida e indolor, que permite estimativa da composição corporal, principalmente, a de natureza fluída⁽²⁰⁾. É fundamentado na condução de uma corrente elétrica, com frequência única e constante, para determinar o volume condutor total do organismo. Seus resultados diretos são expressos em duas medidas simples, a resistência à condução elétrica e a reactância, ou resistência capacitiva⁽²¹⁾.

Estudos anteriores demonstram que o índice de bioimpedância, obtido pela relação estatura²/resistência, aumenta progressivamente durante a gravidez, sendo método sensível para analisar as modificações de volume hídrico no organismo materno⁽²²⁻²³⁾.

Estudos realizados com gestantes portadoras de PE mostraram diferenças nos resultados da BIA, tanto dos parâmetros diretos, resistência e reactância, como dos parâmetros indiretos, tais como o volume de água corporal total e extracelular⁽²³⁻²⁴⁾. Além disso, as alterações observadas nos valores da BIA antecederam o aparecimento de edema clínico^(23, 25).

Nos portais Pubmed e Medline, incluindo termos de busca como pré-eclâmpsia, impedância bioelétrica e gestação ou gravidez, não foram encontrados estudos que avaliassem o desempenho preditivo da BIA, no segundo e terceiro trimestres da gestação, para a ocorrência de PE e RCIU.

Assim, este estudo foi delineado para avaliar as possíveis associações entre os valores diretos da BIA – resistência e reactância, no segundo e terceiro trimestres da gestação, e a ocorrência de complicações maternas e perinatais associadas à hipertensão arterial.

Método

Trata-se de coorte prospectiva realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu /UNESP, no período de março de 2007 a outubro de 2008.

Considerando resultados anteriores do Serviço, a significância de 5% e o erro amostral de 1%, o tamanho amostral mínimo calculado foi de 228 gestantes. Foram incluídas 229 mulheres com gestação única, em acompanhamento pré-natal no Serviço que, de acordo com protocolo de atendimento, realizaram avaliação ultrassonográfica no primeiro trimestre da gravidez, para confirmação da idade gestacional, e entre 22 e 26 semanas para avaliação Dopplervelocimétrica das artérias uterinas, e que aceitaram participar voluntariamente do estudo e assinaram o TCLE, após esclarecimento dos seus objetivos e dos possíveis riscos envolvidos. Não foram incluídas no estudo gestantes em uso de medicação anti-hipertensiva e/ou com conhecido efeito diurético.

As gestantes incluídas no estudo realizaram o exame ultrassonográfico para avaliação Dopplervelocimétrica das artérias uterinas e o exame de BIA, no mesmo momento da consulta de pré-natal, entre 22 e 26 semanas e no período entre 30 e 34 semanas de gestação.

A avaliação pela BIA foi realizada por equipe devidamente treinada, acompanhada por nutricionista experiente, utilizando aparelho RJL Quantum II (*RJL Systems®*, *Clinton Township, MI, EUA*) com técnica tetrapolar e frequência fixa de 50 kHz.

As gestantes, sem sapatos ou meias, foram posicionadas em decúbito dorsal horizontal, com os braços e pernas afastadas do tronco, sobre maca de material não condutivo. Eletrodos adesivos de alumínio (*modelo LMB3 Resting-PG®*, *RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA*) foram posicionados no centro da superfície dorsal das mãos e dos pés, próximo, respectivamente, às articulações metacarpofalangeais e metatársicofalangeais e, também, entre as proeminências distais do rádio e da ulna e entre os maléolos, medial e lateral, no tornozelo. Os eletrodos ligados ao gerador de corrente foram colocados a uma distância mínima do diâmetro do punho ou do tornozelo dos eletrodos detectores emparelhados. Uma corrente de excitação de 800µA, corrente alternada, em 50 kHz foi introduzida entre os eletrodos distais da mão e do pé, a quebra de tensão em todo o paciente foi detectada com os eletrodos proximais. Foram obtidas as medidas de resistência e reactância, sendo considerada a acurácia de, respectivamente, +/- 0,5% e +/- 1,0% e a precisão de 1ohm, para ambos os parâmetros⁽²⁶⁾.

Foram considerados como desfechos maternos o desenvolvimento de hipertensão arterial após a 20ª. semana de gestação. Para o recém-nascido, considerou-se a relação do peso com a idade gestacional ao nascimento.

O diagnóstico de hipertensão arterial foi confirmado em gestantes que apresentaram pressão arterial maior ou igual a 140 X 90 mmHg, em pelo menos duas

aferições, com intervalo de 4 horas. A hipertensão arterial associada à presença de proteinúria, igual ou superior a 300 mg em urina de 24 horas, confirmou o diagnóstico de PE. Os casos de hipertensão arterial isolada, livre de proteinúria, foram considerados como Hipertensão Gestacional (HG)⁽²⁷⁾.

Os recém-nascidos foram classificados pela relação peso e idade gestacional no momento do parto, de acordo com os valores propostos por Alexander *et al* (1986)⁽²⁸⁾, usados na rotina do serviço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. Os recém-nascidos foram considerados pequenos para idade gestacional (PIG) quando o peso corporal ficou abaixo do percentil 10.

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel 2007*® SP2 MSO / *Microsoft Corporation*. Os dados foram analisados utilizando o programa de análise estatística *SAS for windows*®, versão 9.1, distribuído por *SAS Institute Inc*.

Foram analisadas as associações entre a ocorrência dos desfechos maternos e perinatais pré-estabelecidos e os valores médios de resistência e reactância, obtidos pela BIA, em dois momentos, 22 a 26 semanas e 30 a 34 semanas de gestação. O IMC foi considerado como variável de confusão e incluído na análise de covariância (ANCOVA), aplicando-se o teste de Tukey para as comparações entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes estatísticos ($p < 0,05$). O índice de massa corporal (IMC; g/cm^2) pré-gestacional, calculado pela relação peso/estatura², foi considerado como variável de confusão e incluído na análise estatística.

Este estudo foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, em 05 de março de 2007.

Resultados:

Foram incluídas no protocolo de estudo 229 gestantes, das quais 200 apresentaram dados adequados para análise, sendo este o grupo estudado. As 29 gestantes excluídas da análise dos resultados tiveram seus partos em outros serviços e não foi possível recuperar os dados dos recém-nascidos.

Na Tabela 1 estão apresentadas as características das gestantes incluídas no estudo. A idade média foi de 24,8 anos, com predomínio de mulheres entre os 21 e 30 anos. Quanto à paridade houve distribuição semelhante entre gestantes nulíparas e não-nulíparas. A estatura média das gestantes foi de 1,60 m, com peso médio de 64,2 kg. O Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de 25,3 kg/m².

Dentre as gestantes analisadas, 54 (27 %) apresentaram pelo menos uma das complicações gestacionais consideradas. A hipertensão arterial esteve presente em 15,5% dos casos, dos quais 7,5% eram de PE e 8% de HG. Os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (RN-PIG) totalizaram 16% da amostra. As prevalências destas complicações e suas combinações foram descritas na Tabela 2.

As médias dos valores de resistência e reactância dos exames realizados entre 22 e 26 semanas de gestação, obtidos pela BIA, e separados em grupos e subgrupos, segundo a ocorrência e o tipo de desordem hipertensiva, e a adequação peso/idade gestacional ao nascimento encontram-se na Tabela 3. Para esta faixa de idade

gestacional, a média da resistência no grupo que apresentou hipertensão foi estatisticamente semelhante à média do grupo que não apresentou alteração da pressão arterial. O mesmo foi observado quanto à reactância. Na análise dos subgrupos com hipertensão arterial, a média da resistência do subgrupo PE foi significativamente menor do que as médias encontradas no subgrupo HG e no grupo sem hipertensão. Quanto à reactância, não houve diferença estatística entre estes três grupos. Tanto a resistência quanto a reactância não mostraram associação significativa com a ocorrência de RN-PIG (Tabela 3).

As médias dos valores de resistência e reactância dos exames realizados entre 30 e 34 semanas de gestação, obtidos pela BIA, e separados em grupos ou subgrupos, segundo a ocorrência e o tipo de desordem hipertensiva e adequação peso/idade gestacional ao nascimento encontram-se na Tabela 4.

Para esta faixa de idade gestacional, as médias de resistência e reactância no grupo que não apresentou alteração de pressão arterial foram significativamente maiores do que as encontradas no grupo com hipertensão arterial (Tabela 4). No entanto, na análise dos subgrupos com hipertensão observou-se que o subgrupo PE apresentou médias de resistência e reactância significativamente menores do que as encontradas no subgrupo HG e no grupo sem alteração de pressão arterial, esses dois últimos sem diferença estatística entre si. Mais uma vez, os valores de resistência e reactância não mostraram associação significativa com a ocorrência de RN-PIG (Tabela 4).

A análise multiparamétrica evidenciou que, independentemente do IMC pré-gestacional, as associações observadas mantiveram a significância estatística ($p < 0,05$) nos dois momentos avaliados.

Discussão e Conclusão:

Nossos resultados sustentam a hipótese de que a análise dos parâmetros diretos da BIA, em especial, a resistência, menores no segundo (22 a 26 semanas) e no terceiro (30 e 34 semanas) trimestres da gestação, associam-se à ocorrência de PE. Entretanto, nossos resultados não demonstram associação entre as medidas de BIA e a ocorrência de RN-PIG e, portanto, de RCIU, em qualquer momento avaliado.

Esses resultados são coincidentes com os observados por Silva et al⁽²⁴⁾ e Yasuda et al⁽²³⁾, que confirmaram associação entre a ocorrência de PE e os resultados diretos obtidos da BIA. Yasuda et al sugeriram, ainda, a capacidade do método em prever a ocorrência de edema em gestantes que evoluíram com PE. No entanto, estes autores demonstraram tal associação em idades gestacionais mais avançadas⁽²³⁾.

Nos tecidos biológicos, o líquido do compartimento extracelular é o determinante para as medidas de resistência, avaliadas pela BIA (resistência/BIA) e guarda relação inversa com este parâmetro. Melhor dizendo, quanto maior a expansão deste compartimento, menor será a medida de resistência/BIA. Os compartimentos intracelulares funcionam como capacitores e relacionam-se, portanto, às medidas de reactância⁽²⁹⁾. Assim, os menores valores de resistência/BIA, observados neste trabalho, sugerem que as gestantes que desenvolveram PE apresentavam, já no

segundo trimestre da gestação, expansão anormal do volume extracelular, denunciando a precocidade com que se instalam os processos fisiopatológicos implicados na disfunção endotelial e no aparecimento dos sinais clínicos característicos da doença.

Esses achados reforçam, também, os encontrados por Takase et al, que evidenciaram que a dilatação fluxomediada inadequada da artéria braquial, analisada pela ultrassonografia antes da 30ª semana de gestação, identificou uma população com risco aumentado para desenvolver PE, sugerindo a existência de disfunção endotelial, antes do aparecimento de sinais clínicos da síndrome⁽³⁰⁾.

Os conhecimentos acerca da patogênese da PE aumentaram significativamente na última década, em função do reconhecimento da natureza heterogênea dessa síndrome. Valensise et al (2008) mostraram, em estudo com 1688 gestantes, que tanto alterações que se relacionam à ausência das modificações circulatórias como aquelas que indicam adaptação excessiva, associam-se à ocorrência de PE. As primeiras alterações se relacionam à PE precoce e, as segundas, à PE tardia. Estas complicações se diferenciam não só pelo momento de aparecimento, mas também pela gravidade do quadro clínico materno e conseqüente prognóstico materno e perinatal⁽⁹⁾.

Khaw et al (2008), em estudo realizado com 534 gestantes, entre 11 e 14 semanas de gestação, observaram que as que evoluíram com PE sem RCIU apresentaram fração de ejeção aumentada e função ventricular esquerda reforçada, sem alteração no estudo Dopplervelocimétrico das artérias uterinas; as gestantes que evoluíram com RCIU sem PE apresentaram função ventricular esquerda diminuída e alteração Dopplervelocimétrica. As gestantes com ambas as complicações

apresentaram perfil mais próximo das que tiveram apenas RCIU, comparadas àquelas que evoluíram com PE isolada⁽³¹⁾.

Partindo dessas observações e considerando a resistência/BIA diminuída nos dois momentos de avaliação das gestantes incluídas neste estudo, confirma-se a expansão do espaço extracelular, o que poderia acontecer com restrição ou aumento do volume intravascular. No primeiro caso, estaria ocorrendo expansão do volume intersticial, antes mesmo da detecção clínica do edema, sugerindo disfunção endotelial e risco aumentado para o desenvolvimento de PE precoce e mais grave. Em oposição, o fenômeno implicado poderia ser a expansão anormal do volume intravascular, sendo ela própria detectada pela BIA, associando-se a ocorrência de PE tardia.

Infelizmente, essas inferências não puderam ser confirmadas neste estudo. O tamanho amostral não foi calculado para diferenciar a gravidade do quadro, não se considerou a idade de aparecimento dos sinais clínicos de PE e, ainda, o resultado da resistência/BIA, expresso pela média dos grupos, não permitiu a individualização dos casos.

A falta de associação entre parâmetros da BIA e ocorrência de RN-PIG, pode estar ligada também a diferenças no processo fisiopatogênico envolvido. Isto pode não depender apenas das adaptações hemodinâmicas maternas identificadas pela BIA. A gênese desse desvio do crescimento fetal parece estar mais diretamente relacionada com disfunção placentária, não necessariamente dependente da hemodinâmica materna⁽¹⁾. Entretanto, isto não descarta a possibilidade de que ambos os eventos, PE e RN-PIG, possam estar associados, na dependência do mecanismo patogênico envolvido.

Algumas restrições na interpretação dos resultados deste estudo devem ser consideradas: (1) o tamanho amostral não foi calculado para avaliar o risco dos diferentes quadros clínicos de PE, (2) não foram avaliadas as idades gestacionais da manifestação de PE e (3) o tamanho amostral mínimo de 228 mulheres não foi alcançado, sendo considerado na análise dos resultados o total de 200 gestantes.

Apesar disso, a resistência/BIA diminuída no segundo trimestre identificou a disfunção endotelial materna, apontada como o mecanismo-chave para o desenvolvimento da PE. Estes resultados são bastante otimistas, validando a resistência/BIA como método preditivo desta complicação. Isto tem importância, tanto pelo melhor prognóstico materno e fetal como pelo baixo custo operacional desse método de avaliação.

Estas pesquisas devem continuar para diferenciar a gravidade dos quadros clínicos, determinar o ponto de corte que melhor represente o desempenho preditivo do método e avaliar mulheres em idade gestacional mais precoce, ideal para implementar intervenções de prevenção secundária e, quem sabe, primária da doença.

Referências

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
2. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):40-9.

3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.
4. Benhamou D, Chassard D, Mercier FJ, Bouvier-Colle MH. [The seventh report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom: comparison with French data]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Jan;28(1):38-43.
5. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967 Apr;93(2):569-79.
6. Borges VTM. Estudo longitudinal das alterações hemodinâmicas e estruturais cardíacas em gestantes sem patologia Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - UNESP; 1997.
7. Gauer OH, Henry JP. Neurohormonal control of plasma volume. *Int Rev Physiol*. 1976;9:145-90.
8. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967 Apr;93(2):581-92.
9. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):873-80.
10. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*. 2004 Apr;111(4):298-302.

11. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):675-7.
12. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Aug;12(2):78-88.
13. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):701-11.
14. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008 Mar;12(6):iii-iv, 1-270.
15. Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):332-8.
16. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):310-3.
17. Hirakawa HS, Consonni M. Dopplervelocimetria das artérias uterinas na predição de risco para pré-eclâmpsia, fetos pequenos para idade gestacional e

- prematuridade. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP); 2004.
18. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1365-70.
 19. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Larciprete G, Andreoli A, Altomare F, et al. Maternal cardiac systolic function and total body water estimation in normal and gestational hypertensive women. *Acta Diabetol.* 2003 Oct;40 Suppl 1:S216-21.
 20. McCarthy EA, Strauss BJ, Walker SP, Permezel M. Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Oct;59(10):731-42; quiz 45-6.
 21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1226-43.
 22. Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB. Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr.* 1994 Mar;59(3):578-85.
 23. Yasuda R, Takeuchi K, Funakoshi T, Maruo T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with edema. *J Perinat Med.* 2003;31(4):275-80.
 24. Silva EG, Peraçoli JC, Carvalhaes MABL. Bioimpedância na gravidez: resistência e reactância de gestante com pré-eclâmpsia. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP); 2008.

25. Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Multifrequency bioelectrical impedance analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):780-3.
26. RJLSystem. RJL System presents the Quantum II. Clinton Township2008; Available from: <http://www.rjlsystems.com/products/analyzers/quantum-ii/specs.shtml>.
27. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
28. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996 Feb;87(2):163-8.
29. Schoeller DA. Bioelectrical impedance analysis. What does it measure? *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May;904:159-62.
30. Takase B, Goto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Satomura K, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2003 Oct;17(10):697-704.
31. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE, Nicolaidis KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG.* 2008 Feb;115(3):369-76.

Tabelas

Tabela 1. Idade, paridade e características antropométricas das gestantes.

| | Total | % | Média | DP |
|---------------------------|-------|------|-------|------|
| Idade | | | 24,8 | 6,8 |
| ≤ 20 anos | 59 | 29,5 | | |
| 21 - 30 anos | 93 | 46,5 | | |
| ≥ 31 anos | 48 | 24,0 | | |
| Paridade | | | | |
| Nulíparas | 100 | 50,0 | | |
| Não nulíparas | 100 | 50,0 | | |
| Estatura | | | 1,60 | 0,23 |
| < 1,50 m | 19 | 9,5 | | |
| 1,51 - 1,60 m | 99 | 49,5 | | |
| 1,61 - 1,70 m | 72 | 36,0 | | |
| ≥ 1,71 m | 10 | 5,0 | | |
| Peso pré-gestacional | | | 64,2 | 16,1 |
| ≤ 50 kg | 37 | 18,7 | | |
| 51 - 70 kg | 98 | 49,5 | | |
| ≥ 71 kg | 63 | 31,8 | | |
| IMC pré-gestacional | | | 25,3 | 6,2 |
| ≤ 20 kg/m ² | 34 | 17,2 | | |
| 20 – 25 kg/m ² | 77 | 38,9 | | |
| 25 – 30 kg/m ² | 44 | 22,2 | | |
| > 30 kg/m ² | 43 | 21,7 | | |

Tabela 2. Prevalência das complicações.

| Complicação | n (%) |
|---|-----------|
| Hipertensão | 31 (15,5) |
| HG | 16 (8,0) |
| PE | 15 (7,5) |
| PIG | 32 (16,0) |
| HG + PIG | 5 (2,5) |
| PE + PIG | 4 (2,0) |
| Qualquer alteração (hipertensão e/ou PIG) | 54 (27) |

PE: pré-eclâmpsia; HG: hipertensão gestacional; RNPIG: recém-nascido pequeno para idade gestacional

Tabela 3. Valores médios de resistência e reactância obtidos pela impedância bioelétrica, entre 22 e 26 semanas de gestação, segundo presença e tipo de desordem hipertensiva e de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (em ohms)

| | Resistência | Reactância |
|--------------------|-------------|------------|
| Hipertensão | | |
| Não | 571,9 | 58,0 |
| Sim | 521,5 | 54,8 |
| HG | 565,5 | 55,4 |
| PE | 477,5 (*) | 54,3 |
| RNPIG | | |
| Não | 563,2 | 56,7 |
| Sim | 572,1 | 61,9 |

(*) $p < 0,05$

Tabela 4. Valores médios de resistência e reactância obtidos pela impedância bioelétrica, entre 30 e 34 semanas de gestação, segundo presença e tipo de desordem hipertensiva e de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (em ohms)

| | Resistência | Reactância |
|--------------------|-------------|------------|
| Hipertensão | | |
| Não | 530,5 | 54,9 |
| Sim | 446,7 (*) | 46,0 (*) |
| HG | 497,0 | 51,4 |
| PE | 385,2 (*) | 39,6 (*) |
| RNPIG | | |
| Não | 525,0 | 54,2 |
| Sim | 499,0 | 50,7 |

(*) $p < 0,05$

ARTIGO 2

Artigo 2 - Desempenho da Impedância Bioelétrica, comparada à Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas, na predição de Pré-eclâmpsia

Humberto S Hirakawa, MS^{a,b}, Elaine G Silva. MS^{a,c}, Juliana MS Villas-Bôas MS^a, José C Peraçoli, MD, PhD^a, Marcos Consonni, MD, PhD^a, Iracema MP Calderon, MD, PhD^a, Botucatu, São Paulo, Brasil.

^a Programa de PG em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brasil.

^b Departamento de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, São Paulo, Brasil.

^c Hospital-Escola Municipal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

Pedidos de cópias: Humberto S Hirakawa: humberto@ufscar.br

Correspondência

Humberto Sadanobu Hirakawa

DMed / CCBS / UFSCar - Caixa Postal 676

13.565-905 São Carlos – SP – Brasil

+55 16 3351 8340

humberto@ufscar.br

Condensação

Comparada à Dopplervelocimetria das artérias uterinas, a impedância bioelétrica mostra bom desempenho na predição da pré-eclâmpsia no segundo trimestre da gestação.

Resumo

Desempenho da Análise de Impedância Bioelétrica, comparada à Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas, na predição de Pré-eclâmpsia. Humberto S Hirakawa, MD^{a,b}, Elaine G Silva. MD^{a,c}, Juliana MS Villas-Bôas^a, José C Peraçoli, MD, PhD^a, Marcos Consonni, MD, PhD^a, Iracema MP Calderon, MD, PhD^a, Botucatu, São Paulo, Brasil.

Objetivo: determinar o desempenho da resistência, avaliada pela BIA, entre 22 e 26 semanas de gestação, comparado ao PI Médio das artérias uterinas, na predição de PE.

Desenho do estudo: Análise retrospectiva de coorte prospectiva, incluindo 229 mulheres acompanhadas no Serviço. As gestantes foram avaliadas entre 22 e 26 semanas. Foi considerado o desenvolvimento de PE. Foram elaborados gráfico de dispersão e Curvas ROC, sendo calculados os respectivos valores das áreas sob a curva e os índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e risco relativo. **Resultados:** Para valor de resistência de 510Ω, a sensibilidade foi de 86,7%, semelhante à observada no PIM, com valor de corte de 0,78. A especificidade da resistência foi de 77,3%, estatisticamente superior ao encontrado no PIM (49,7%). Este valor também foi significativamente maior com o uso dos dois métodos em série. **Conclusão:** A resistência/BIA apresentou sensibilidade semelhante ao PIM em prever o risco, mas melhor especificidade para afastar o risco de desenvolver PE.

Palavras-chave: Gestação; Pré-eclâmpsia; Impedância Bioelétrica; Dopplervelocimetria das artérias uterinas; desempenho preditivo.

Abstract**Performance of bioelectric impedance analysis, compared to the Dopplervelocimetry****of uterine arteries, for predicting preeclampsia.** Humberto S Hirakawa, MS, Elaine G

Silva. MS, Juliana MS Villas-Boas, MS, José C Peraçoli, MD, PhD, Marcos Consonni, MD,

PhD, Iracema MP Calderon, MD, PhD, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Purpose: Determine the performance of resistance, measured by BIA, between 22 - 26 weeks of gestation, compared to average uterine artery PI (PIM) for predicting PE.

Study Design: Retrospective analysis of prospective cohort, including 229 women. The women were evaluated between 22 - 26 weeks. We considered the development of PE. Were prepared graphic dispersion and ROC curves, calculated the values of areas under the curve and rates of sensitivity, specificity, PPV, NPV and relative risk. **Results:**

For resistance value of 510 Ω , the sensitivity was 86.7%, similar to that observed with the PIM, with cut-off value of 0.78. The specificity of resistance was 77.3%, statistically higher than that found with the PIM (49.7%). This value was also significantly higher with the use of two methods in series. **Conclusion:** The resistance showed similar sensitivity to the PIM to provide the risk, but better specificity to avoid the risk of developing PE.

Keywords: bioelectric impedance, Dopplervelocimetry of uterine artery; predictive performance, preeclampsia, pregnancy

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) aparece entre as principais causas de morbimortalidade materna e perinatal⁽¹⁾. Constitui uma síndrome caracterizada pela elevação da pressão arterial associada à proteinúria em gestantes com mais de 20 semanas de gestação⁽²⁾, podendo cursar com largo espectro de achados clínicos, indicativos de profundo comprometimento de inúmeros sistemas maternos⁽³⁻⁴⁾.

Embora seja bem estabelecida a associação entre placentação anormal e a ocorrência de PE e de restrição de crescimento intrauterino (RCIU)⁽⁵⁻⁶⁾, a desordem é bastante heterogênea, cursando com alterações sistêmicas e uteroplacentárias. Estudos apontam para a possível existência de diferentes processos patogênicos nos casos de nulíparas e em gestantes com múltiplos fatores risco, como a existência de doença vascular pré-existente e o diabetes mellitus. Outras potenciais diferenças podem existir nos casos que se manifestam antes da 34ª semana, comparados aos que acontecem no termo ou no puerpério, e naqueles que apresentam ou não associação entre a manifestação materna e fetal^(3, 7-10).

Se a prevenção primária da pré-eclâmpsia é, até agora, impossível, pela sua etiologia ainda desconhecida, a prevenção secundária tem sido apontada como importante aliada para melhorar os resultados maternos e perinatais^(8, 11-12). No entanto, tratamentos preventivos indiscriminados não se mostraram efetivos ou apresentaram efeitos limitados⁽¹³⁾, os melhores resultados foram obtidos com medidas dirigidas a populações de risco⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Dessa forma, a predição acurada da PE é crucial

para a alocação judiciosa de recursos para monitoramento e implementação de medidas preventivas^(14, 16).

O estudo Dopplervelocimétrico das artérias uterinas tem sido largamente utilizado para predição de resultados maternos e fetais adversos na gestação⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A persistência de incisura protodiastólica e/ou a resistência vascular elevada nesse território estão associadas com risco elevado para PE e RCIU^(11, 16-17). Uma revisão sistemática da literatura indica o Índice de pulsatilidade médio (PIM) e a presença de incisura protodiastólica bilateral como os melhores parâmetros Dopplervelocimétricos na predição de PE⁽¹⁶⁾. No entanto, a presença de incisura protodiastólica é parâmetro subjetivo, com acentuada variação entre examinadores⁽¹⁹⁾.

O estudo Dopplervelocimétrico das artérias uterinas é procedimento não invasivo e tem boa aceitação das gestantes. Entretanto, é método especializado e oneroso, exigindo expertise do examinador e equipamento de alto custo, o que o torna pouco acessível, especialmente em países em desenvolvimento^(11, 16). Outra limitação deste exame reside no fato de que se limita a avaliar a adaptação uteroplacentária, não permitindo a análise das adaptações sistêmicas do organismo materno, intimamente implicadas na ocorrência de PE⁽³⁾.

Nesse sentido, o advento da análise de impedância bioelétrica (BIA) trouxe novas informações, de forma prática e segura. A BIA é método não invasivo, de aplicação simples, rápida e indolor, segura para ser usada na gravidez e tem resultados de fácil reprodução. Embora exija equipamento especializado, este é portátil e de custo relativamente baixo⁽²⁰⁾. Seus resultados diretos são expressos em duas medidas

simples, a resistência à condução elétrica e a reactância, ou resistência capacitiva, que permitem a avaliação da composição corporal⁽²¹⁾.

Estudos realizados com gestantes portadoras de PE mostraram diferenças nos resultados da BIA, tanto dos parâmetros diretos, resistência e reactância, como dos parâmetros indiretos, tais como o volume de água corporal total e extracelular⁽²²⁻²³⁾. Além disso, as alterações observadas nos valores da BIA antecederam o aparecimento de edema clínico^(22, 24).

Nos portais Pubmed e Medline, incluindo termos de busca como pré-eclâmpsia, impedância bioelétrica e gestação ou gravidez, não foram encontrados estudos que avaliassem o desempenho preditivo da BIA, no segundo e terceiro trimestres da gestação, para a ocorrência de PE e RCIU.

Recentemente, Hirakawa et al, avaliando os resultados de uma coorte prospectiva de gestantes acompanhadas no serviço, identificou associação significativa entre os valores de resistência, avaliada pela BIA (resistência/BIA) entre a 22ª e 26ª semanas de gestação, e a ocorrência de PE (dados em publicação)⁽²⁵⁾. Isto estimulou a continuação das pesquisas sobre a aplicabilidade deste método na prevenção da PE e direcionou o objetivo deste estudo.

Assim, este estudo teve por objetivo determinar o valor de referência da resistência/BIA e avaliar o seu desempenho, no período entre 22 e 26 semanas de gestação, comparado aos resultados do PIM, avaliado pela Dopplervelocimetria das artérias uterinas, na predição de PE.

PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de uma análise retrospectiva, a partir de um estudo de coorte prospectiva, realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, entre março de 2007 e outubro de 2008. Foram incluídas 229 mulheres com gestação única, acompanhadas no serviço e submetidas aos dois exames propostos – BIA e Dopplervelocimetria das artérias uterinas, no segundo trimestre (22^a a 26^a semanas). Foram excluídas do estudo gestantes que utilizavam medicações anti-hipertensivas e/ou com conhecido efeito diurético. Todas as gestantes assinaram o TCLE, após esclarecimento dos objetivos e eventuais riscos envolvidos.

O estudo Dopplervelocimétrico foi realizado por ecografista certificado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, utilizando aparelho TOSHIBA® – *PowerVision 6000*, com transdutor convexo multifrequencial (3,5 – 6,0 MHz).

A identificação da artéria uterina e a obtenção da onda de velocidade de fluxo seguiram metodologia já descrita na literatura (18). Com a gestante em posição semi-sentada, foi realizado exame ultrassonográfico trans-abdominal com Doppler colorido, identificando-se o cruzamento da artéria uterina com os vasos ilíacos externos. A amostra Doppler foi coletada aproximadamente no centímetro distal ao ponto de cruzamento. A qualidade da onda de velocidade de fluxo foi maximizada aplicando-se o menor ângulo possível entre o feixe de ultrassom e o eixo longitudinal do vaso (entre 15 e 50°), sendo aceitas somente ondas com limites bem definidos. Quando cinco ondas consecutivas, homogêneas e de qualidade satisfatória, foram obtidas, o índice

de pulsatilidade foi calculado pela média dessas cinco ondas. O mesmo procedimento foi repetido na artéria uterina contralateral. Os resultados obtidos da avaliação bilateral das artérias foram somados e divididos por dois, obtendo-se, assim, o Índice de Pulsatilidade Médio (PIM) das artérias uterinas (16).

A avaliação pela BIA foi realizada por equipe devidamente treinada, acompanhada por nutricionista experiente, utilizando aparelho RJL Quantum II (*RJL Systems®*, Clinton Township, MI, EUA) com técnica tetrapolar e frequência fixa de 50 kHz.

As gestantes, sem sapatos ou meias, foram posicionadas em decúbito dorsal horizontal, com os braços e pernas afastadas do tronco, sobre maca de material não condutivo. Eletrodos adesivos de alumínio (*modelo LMB3 Resting-PG®*, RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA) foram posicionados no centro da superfície dorsal das mãos e dos pés, próximos, respectivamente, às articulações metacarpofalangeais e metatársicofalangeais e, também, entre as proeminências distais do rádio e da ulna e entre os maléolos, medial e lateral, no tornozelo. Os eletrodos ligados ao gerador de corrente (I) foram colocados a uma distância mínima do diâmetro do punho ou do tornozelo dos eletrodos detectores emparelhados (V). Uma corrente de excitação de 800µA, corrente alternada, em 50 kHz foi introduzida entre os eletrodos distais da mão e do pé, a quebra de tensão em todo o paciente foi detectada com os eletrodos proximais⁽²⁶⁾. Foram obtidas as medidas de resistência e reactância, sendo considerada a acurácia de, respectivamente, +/- 0,5% e +/- 1,0% e a precisão de 1ohm, para ambos os parâmetros⁽²⁷⁾.

O resultado perinatal considerado foi o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, sendo esta considerada quando da ocorrência de proteinúria maior que 300 mg em urina de 24 horas, em pacientes que apresentaram pressão arterial maior ou igual que 140 x 90 mmHg em pelo menos 2 aferições, com intervalo de 4 horas⁽²⁾.

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel 2007*® SP2 MSO / *Microsoft Corporation*®. Os dados foram analisados utilizando, o programa de análise estatística e epidemiológica *SPSS Statistics 16.0*®, fornecido por *SPSS Inc.* e o programa de análise estatística e epidemiológica *Epi-info (versão 6,04)*®, distribuído por *Center for Disease Control and Prevention-CDC*, EUA e Organização Mundial da Saúde-OMS. Foram elaborados o gráfico de dispersão e as curvas ROC de cada um dos parâmetros dos dois métodos testados (parâmetro/BIA e PIM/Doppler artérias uterinas) na predição de PE. Foram calculados os respectivos valores das áreas sob a curva e os índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e risco relativo, isolados ou em associação, em série ou em paralelo. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes estatísticos ($p < 0,05$).

O estudo foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, em 05 de março de 2007.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo original de coorte prospectiva 229 gestantes. Destas, 200 apresentaram todos os dados necessários para a análise aqui proposta. As 29 gestantes não incluídas nesta análise abandonaram o pré-natal do serviço ou tiveram o parto em outros locais e não foi possível recuperar os dados relativos ao

desenvolvimento de PE. As gestantes avaliadas foram alocadas em dois grupos, com PE (grupo PE) e sem PE (grupo Controle).

Dentre as 200 gestantes avaliadas, a PE ocorreu em 7,5% dos casos. A idade e as características antropométricas dessas gestantes, considerando a ocorrência (grupo PE) ou não (grupo Controle) de PE, estão descritas na tabela 1. As gestantes do grupo PE tinham mais idade, maior peso pré-gestacional e IMC mais elevado. Quanto à paridade, houve distribuição semelhante em ambos os grupos, sendo de 46,7% o percentual de nulíparas no grupo PE e de 50,3% no grupo sem PE.

A figura 1 mostra a dispersão das gestantes dos grupos PE e Controle, de acordo com os valores de resistência/BIA e PIM. Nota-se que as gestantes do grupo PE tenderam a se concentrar na zona do gráfico de valores de resistência/BIA inferiores a 500 Ω e PIM superior a 1,0.

A figura 2 mostra a curva ROC para a resistência/BIA e o PIM. A área do gráfico obtida com a resistência foi de 0,827, definindo, para o valor de resistência de 510 Ω , índice de sensibilidade de 86,7% e especificidade de 77,3%. A área do gráfico obtida com o PIM foi de 0,745, definindo, para o valor de 0,78, índice de sensibilidade de 73,3%, com especificidade de 49,7%.

A tabela 2 mostra os resultados comparativos entre o poder de predição da resistência e do PIM e de suas associações, em série e em paralelo. Diferença estatística foi observada quanto à especificidade, sendo maior com a resistência isolada, comparada ao PIM, e com os dois métodos em série. Os índices de sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo não confirmaram diferença significativa entre os métodos testados.

O risco relativo de desenvolver PE, com valores de resistência inferiores a 510Ω , apresentou valor absoluto mais elevado, o mesmo acontecendo com a combinação, em série ou paralelo, dos dois métodos. Estes resultados confirmaram significância estatística pelos limites dos intervalos de confiança a 95% além da linha de nulidade (maior que 1). Entretanto, a sobreposição desses respectivos intervalos de confiança a 95% não confirmou diferença significativa entre o risco relativo evidenciado pela resistência/BIA isolada ou em associação, em série ou paralelo, com o PIM. O risco relativo deste último parâmetro apresentou o menor valor, mas sem significância estatística; o intervalo de confiança a 95% incluiu a linha de nulidade.

COMENTÁRIOS

Nesse estudo, considerando os valores de referência menor que 510Ω e de 0,78, respectivamente, para resistência/BIA e PIM, confirmaram-se índices semelhantes de sensibilidade entre os dois métodos e maior especificidade da resistência/BIA isoladamente. A associação dos dois métodos em série também melhorou a especificidade e não interferiu com os índices de sensibilidade. Tais resultados evidenciam que a resistência/BIA tem o mesmo poder em predizer o risco de desenvolver PE que o PIM. Entretanto, é melhor que o PIM para afastar o risco de desenvolver PE.

Os resultados relativos ao desempenho preditivo da resistência/BIA são inéditos e não há dados de comparação na literatura. Exceção feita ao estudo de coorte, previamente desenvolvido no serviço (Hirakawa et al, 2009; dados em

publicação), que confirmou associação entre os valores de resistência/BIA, avaliada entre 22 e 26 semanas, e a ocorrência PE⁽²⁵⁾, definindo o delineamento deste trabalho.

Os resultados do PIM, aqui observados, identificaram melhores índices de sensibilidade e menor especificidade que os relatados na literatura⁽¹⁶⁾. Neste estudo, a proposição de estabelecer o melhor desempenho preditivo para ambos os métodos, justifica o ponto de corte estabelecido de 0,78, menor que os indicados na literatura⁽²⁸⁾. Entretanto, este limite possibilitou a identificação de maior número de gestantes com resultado considerado alterado, o que melhorou a sensibilidade, mas reduziu acentuadamente a especificidade do método.

O risco relativo de desenvolver PE, com valor de resistência/BIA menor que 510 Ω , entre a 22^a e a 26^a semanas de gestação, pareceu bem maior se comparado ao valor identificado pelo PIM, sobretudo pela não significância estatística deste último dado. Entretanto, o intervalo de confiança a 95% da resistência/BIA, bastante alargado, diminuiu o poder do teste. A associação de resistência/BIA e PIM, em série, diminuiu o valor do risco relativo, mas evidenciou menor intervalo de confiança e, conseqüentemente, melhor poder de predição de PE. Isto sugere o uso desses dois métodos em série. Para definir melhor estes resultados, seria necessário incluir maior número de gestantes.

A análise das respectivas curvas ROC permite inferir que o desempenho preditivo dos dois métodos, resistência/BIA e PIM, são similares nas regiões de especificidade superior a 80%, valor obtido com o uso destes dois testes em série. Isto sugere, também, o uso em série, ou seja, a possibilidade de aplicação universal de um dos testes, complementada pela aplicação seletiva do outro.

Diferentemente da Dopplervelocimetria, a BIA é método de custo relativamente baixo, tanto pelos equipamentos utilizados, quanto pelo treinamento e capacitação técnica necessários para sua realização⁽²⁰⁾. Isto facilitaria sua aplicação em todas as gestantes e em todos os níveis de atendimento. Esta qualidade, aliada ao seu desempenho preditivo, permite recomendá-la como método triador do risco de desenvolver PE, devendo ser complementado pelo PIM/Doppler, apenas nos casos positivos.

Estas pesquisas devem continuar e alguns pontos prioritários precisam ser definidos. Entre eles, (1) se a inclusão de maior número de gestantes, submetidas à aplicação em série destes dois métodos, confirma a validade do protocolo de utilização da resistência/BIA como método de triagem na predição do risco de PE e o PIM/Doppler como complementar para os casos positivos, melhorando o prognóstico destas gestações; (2) se a resistência/BIA, em idades gestacionais mais precoces, mantém o mesmo desempenho na predição do risco de desenvolver PE, comprovando sua superioridade em relação aos parâmetros Dopplervelocimétricos.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à equipe de Ultrassonografia Obstétrica do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, pelo agendamento das gestantes e pela cooperação nos exames ultrassonográficos; às estagiárias do Curso de Nutrição do Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP, pela realização das análises antropométricas e da BIA; ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, pela análise estatística e à Universidade Federal de São Carlos, pela dispensa das funções acadêmicas, facilitando a realização desse estudo.

Referências

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
4. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Nov;175(5):1365-70.
5. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967 Apr;93(2):581-92.
6. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol* 2008 Dec;61(12):1254-60.
7. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jul;195(1):40-9.
8. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008 Aug;112(2 Pt 1):359-72.

9. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004 Apr;111(4):298-302.
10. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005 Dec 15;162(12):1198-206.
11. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008 Mar;12(6):iii-iv, 1-270.
12. Briceno-Perez C, Briceno-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009 May;28(2):138-55.
13. CLASP. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994 Mar 12;343(8898):619-29.
14. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007 May 26;369(9575):1791-8.
15. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD004659.
16. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine

- artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
17. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 Aug;12(2):78-88.
 18. Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, McCowan LM. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009 Feb;113(2 Pt 1):332-8.
 19. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002;30(5):388-94.
 20. McCarthy EA, Strauss BJ, Walker SP, Permezel M. Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2004 Oct;59(10):731-42; quiz 45-6.
 21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004 Oct;23(5):1226-43.
 22. Yasuda R, Takeuchi K, Funakoshi T, Maruo T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with edema. *J Perinat Med* 2003;31(4):275-80.

23. Silva EG, Peraçoli JC, Carvalhaes MABL. Bioimpedância na gravidez: resistência e reactância de gestante com pré-eclâmpsia. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP); 2008.
24. Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Multifrequency bioelectrical impedance analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000 Sep;72(3):780-3.
25. Hirakawa HS, Silva EG, Peraçoli JC, Consonni M, Calderon IMP. Associação entre Impedância Bioelétrica e a ocorrência de Hipertensão Arterial e Restrição de Crescimento Intrauterino. 2009.
26. Lukaski HC. Requirements for clinical use of bioelectrical impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci* 1999 Apr 20;873:72-6.
27. RJLSystem. RJL System presents the Quantum II. Clinton Township 2008; Available from: <http://www.rjlsystems.com/products/analyzers/quantum-ii/specs.shtml>.
28. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Mar;31(3):310-3.

FIGURAS E TABELAS

Tabela 1 Médias e desvios padrão da idade e dos dados antropométricos das gestantes, de acordo com os grupos PE e Controle (N = 200)

| Variáveis | Controle (n = 185) | | PE (n = 15) | | p |
|--|-----------------------|------|----------------|------|--------|
| | Média | DP | Média | DP | |
| Idade (anos) | 24,5 | 6,8 | 28,9 | 5,5 | 0,0074 |
| Estatura (m) | 1,61 | 0,24 | 1,58 | 0,05 | 0,3304 |
| Peso pré-gestacional (kg) | 63,2 | 15,3 | 77,3 | 19,7 | 0,0005 |
| IMC pré-gestacional (kg/m ²) | 22,10 | 3,25 | 26,49 | 4,16 | 0,0001 |

diferença significativa ($p < 0,05$)

Tabela 2. Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), risco relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança a 95%, da resistência/BIA e do PIM/Doppler artérias uterinas, e de suas combinações, em série e em paralelo (n=200)

| | S | E | VPP | VPN | RR |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Resistência (< 510Ω) | 86,7 (58,4 – 97,7) | 77,3 ^a (70,5 – 83,0) | 23,6 (13,7 – 37,3) | 98,6 (94,6 – 99,8) | 17,14* (4,00 – 73,49) |
| PIM (>0,78) | 73,3 (44,8 – 91,1) | 49,7 ^b (42,3 – 57,1) | 10,6 (5,7 – 18,5) | 95,8 (89,1 – 98,7) | 2,54 (0,84 – 7,70) |
| Resistência + PIM (em série) | 60 (32,9 – 82,5) | 86,5 ^a (80,5 – 90,9) | 26,5 (13,5 – 44,7) | 96,4 (91,9 – 98,5) | 7,32* (2,79 – 19,22) |
| Resistência ou PIM (em paralelo) | 93,3 (66,0 – 99,7) | 40,0 ^b (33,0 – 47,5) | 11,2 (6,5 – 18,4) | 98,7 (91,8 – 99,9) | 8,4* (1,13 – 62,6) |

a, b de mesmo índice = diferença significativa ($p < 0,05$); intervalos de confiança a 95% não sobrepostos
*resultados significativos; os limites dos intervalos de confiança a 95% estão além da linha de nulidade

Figura 1. Dispersão dos valores de resistência (em ohms) e PIM entre os grupos com pré-eclâmpsia (PE) e sem pré-eclâmpsia (C)

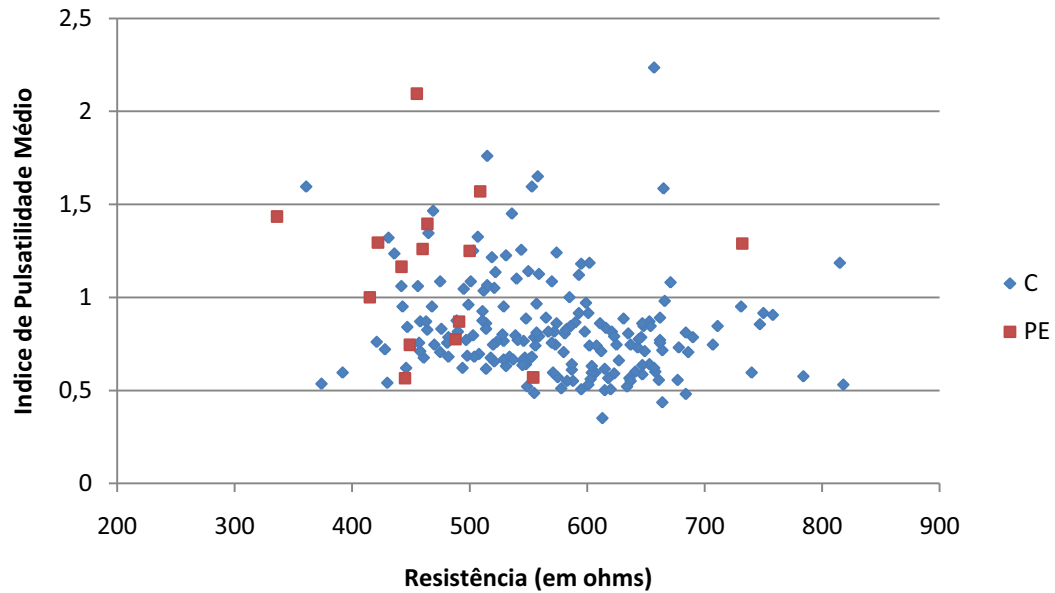
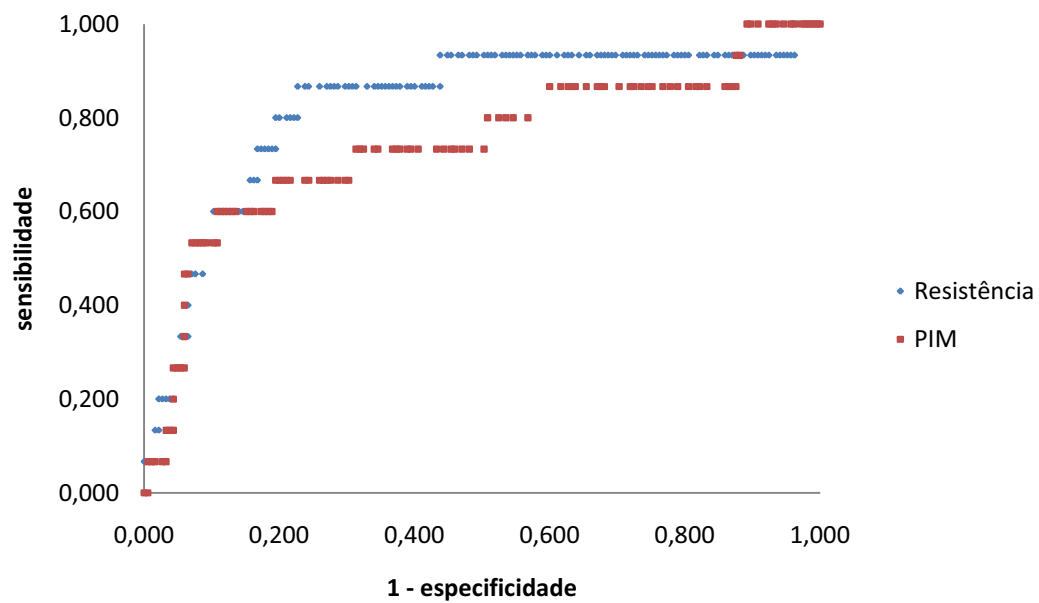


Figura 2. Curva ROC para resistência/BIA e PIM/Doppler, entre 22 e 26 semanas de gestação, na predição de PE



CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo foi desenvolvido em dois componentes – (1) a busca de possíveis associações entre os resultados observados na BIA e a ocorrência de hipertensão arterial e RCIU e (2) a avaliação do desempenho do método (BIA), em prever as associações encontradas, comparado aos resultados da Dopplervelocimetria das artérias uterinas. Isto definiu os objetivos do estudo e os artigos a serem publicados

OBJETIVO 1 – avaliar as possíveis associações entre os valores diretos, resistência e reactância, obtidos pela análise da BIA, no segundo e terceiro trimestres da gestação, e a ocorrência de hipertensão arterial e RCIU (ARTIGO 1);

OBJETIVO 2 – comparar, o potencial preditivo dos dois métodos – BIA, testando o(s) parâmetro(s) que apresentasse(m) associação mais precoce (segundo trimestre), e Dopplervelocimetria/PIM das artérias uterinas, realizados nos mesmos períodos da gestação (ARTIGO 2).

Os resultados encontrados mostraram-se bastante animadores. No primeiro componente, um estudo de coorte prospectiva, avaliando 200 gestantes, indicou associação precoce (segundo trimestre) entre resistência/BIA, identificada por valores mais baixos que o observado em mulheres que desenvolveram apenas HG ou não desenvolveram hipertensão arterial, e a ocorrência de PE. No terceiro trimestre da gestação, manteve-se a associação resistência/BIA e PE e confirmou-se associação entre reactância/BIA e PE, ambas com valores diminuídos em relação aos demais grupos de gestantes (HG ou Controle). Estes resultados permitem propor o método

como preditor do risco de desenvolver PE, especialmente, considerando-se a associação mais precoce – resistência/BIA e PE.

No segundo componente, a análise retrospectiva dos resultados da coorte original, avaliou o desempenho desse novo método, considerando a associação mais precoce (resistência/BIA), comparado ao índice PIM/Doppler das artérias uterinas. Os resultados evidenciaram que para os pontos de corte, inferior a 510Ω para a resistência/BIA e superior a 0,78 para o PIM/Doppler, (1) os índices de Sensibilidade foram estatisticamente semelhantes para os dois métodos, respectivamente, 86,7 e 73,3%; (2) a Especificidade da resistência/BIA (73,3%) foi estatisticamente superior à demonstrada pelo PIM/Doppler (49,7%); (3) a associação dos dois métodos, em série, apresentou maior valor de Especificidade (86,5%) que a associação em paralelo (40,0%) e (4) a aplicação dos dois métodos em série definiu melhor o risco para o desenvolvimento de PE, identificando RR de 7,32, com IC95% de 2,79 – 19,22. Estes resultados sugerem que o uso dos dois métodos em série traria benefícios para o prognóstico destas gestações de risco.

Considerando esses resultados e o custo relativamente baixo da BIA, tanto em equipamento como em recurso técnico e humano, seria viável a aplicação universal deste método, complementada pelo PIM/Doppler, de maneira mais seletiva. Concluindo, esses resultados, inéditos, permitem recomendar a resistência/BIA como método triador do risco de desenvolver PE, devendo ser complementado pelo PIM/Doppler, apenas nos casos positivos.

Estas pesquisas devem continuar e, nesse contexto, a análise de impedância bioelétrica poderá trazer novas contribuições na elucidação dos mecanismos

fisiopatogênicos implicados na origem das manifestações clínicas dessa doença. Poderá, ainda, se tornar importante aliado na definição de medidas preventivas, diferenciadas e mais adequadas a cada tipo de evolução desse quadro.

Abre-se, assim, uma perspectiva ampla de pesquisa. Mais estudos são naturalmente necessários para (1) validar os resultados aqui encontrados; (2) investigar possíveis associações entre medidas de resistência e reactância/BIA e outros desfechos desfavoráveis e, sobretudo, avaliar (3) o desempenho da BIA em idades gestacionais mais precoces e (4) eventuais medidas de prevenção em gestantes com resultados anormais desse método.

REFERÊNCIAS

Referências

- Alexander, G. R., J. H. Himes, et al. (1996). "A United States national reference for fetal growth." Obstet Gynecol **87**(2): 163-168.
- Askie, L. M., L. Duley, et al. (2007). "Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data." Lancet **369**(9575): 1791-1798.
- Barton, J. R. and B. M. Sibai (2008). "Prediction and prevention of recurrent preeclampsia." Obstet Gynecol **112**(2 Pt 1): 359-372.
- Becker, R., R. Vonk, et al. (2002). "Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch." J Perinat Med **30**(5): 388-394.
- Benhamou, D., D. Chassard, et al. (2009). "[The seventh report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom: comparison with French data]." Ann Fr Anesth Reanim **28**(1): 38-43.
- Bodnar, L. M., J. M. Catov, et al. (2007). "Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy." Epidemiology **18**(2): 234-239.
- Bodnar, L. M., R. B. Ness, et al. (2005). "Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia." Am J Epidemiol **162**(12): 1198-1206.
- Borges, V. T. M. (1997). Estudo longitudinal das alterações hemodinâmicas e estruturais cardíacas em gestantes sem patologia Faculdade de Medicina de

Botucatu Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - UNESP. **Mestrado**.

Briceno-Perez, C., L. Briceno-Sanabria, et al. (2009). "Prediction and prevention of preeclampsia." Hypertens Pregnancy **28**(2): 138-155.

Brosens, I., W. B. Robertson, et al. (1967). "The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy." J Pathol Bacteriol **93**(2): 569-579.

Buchholz, A. C., C. Bartok, et al. (2004). "The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations." Nutr Clin Pract **19**(5): 433-446.

Campbell, S., J. Diaz-Recasens, et al. (1983). "New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow." Lancet **1**(8326 Pt 1): 675-677.

CLASP (1994). "CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group." Lancet **343**(8898): 619-629.

Cnossen, J. S., R. K. Morris, et al. (2008). "Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis." CMAJ **178**(6): 701-711.

De Lorenzo, A., A. Andreoli, et al. (1997). "Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review." J Appl Physiol **82**(5): 1542-1558.

Duley, L., D. J. Henderson-Smart, et al. (2007). "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004659.

Gauer, O. H. and J. P. Henry (1976). "Neurohormonal control of plasma volume." Int Rev Physiol **9**: 145-190.

- Ghezzi, F., M. Franchi, et al. (2001). "Bioelectrical impedance analysis during pregnancy and neonatal birth weight." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **98**(2): 171-176.
- Groom, K. M., R. A. North, et al. (2009). "Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes." Obstet Gynecol **113**(2 Pt 1): 332-338.
- Hirakawa, H. S. and M. Consonni (2004). Dopplervelocimetria das artérias uterinas na predição de risco para pré-eclâmpsia, fetos pequenos para idade gestacional e prematuridade. Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). **Mestrado**: 89.
- Khan, K. S., D. Wojdyla, et al. (2006). "WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review." Lancet **367**(9516): 1066-1074.
- Khaw, A., N. A. Kametas, et al. (2008). "Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women." BJOG **115**(3): 369-376.
- Kushner, R. F., A. Kunigk, et al. (1990). "Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity." Am J Clin Nutr **52**(2): 219-223.
- Kyle, U. G., I. Bosaeus, et al. (2004). "Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods." Clin Nutr **23**(5): 1226-1243.
- Lukaski, H. C. (1999). "Requirements for clinical use of bioelectrical impedance analysis (BIA)." Ann N Y Acad Sci **873**: 72-76.
- Lukaski, H. C., W. W. Bolonchuk, et al. (1986). "Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition." J Appl Physiol **60**(4): 1327-1332.

- Lukaski, H. C., W. A. Siders, et al. (1994). "Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance." Am J Clin Nutr **59**(3): 578-585.
- McCarthy, E. A., B. J. Strauss, et al. (2004). "Determination of maternal body composition in pregnancy and its relevance to perinatal outcomes." Obstet Gynecol Surv **59**(10): 731-742; quiz 745-736.
- Meads, C. A., J. S. Cnossen, et al. (2008). "Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling." Health Technol Assess **12**(6): iii-iv, 1-270.
- Morita, H., K. Takeuchi, et al. (1999). "Potential use of bioelectrical impedance analysis in the assessment of edema in pregnancy." Clin Exp Obstet Gynecol **26**(3-4): 151-154.
- Ness, R. B. and J. M. Roberts (1996). "Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications." Am J Obstet Gynecol **175**(5): 1365-1370.
- Ness, R. B. and B. M. Sibai (2006). "Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia." Am J Obstet Gynecol **195**(1): 40-49.
- NHBPP (2000). "Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy." Am J Obstet Gynecol **183**(1): S1-S22.
- Nyboer, J. (1972). "Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography." TIT J Life Sci **2**(1): 1-13.

- Papageorgiou, A. T., C. K. Yu, et al. (2002). "Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review." J Matern Fetal Neonatal Med **12**(2): 78-88.
- RJLSystem. (2008). "RJL System presents the Quantum II." from <http://www.rjlsystems.com/products/analyzers/quantum-ii/specs.shtml>.
- Roberts, D. J. and M. D. Post (2008). "The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction." J Clin Pathol **61**(12): 1254-1260.
- Robertson, W. B., I. Brosens, et al. (1967). "The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy." J Pathol Bacteriol **93**(2): 581-592.
- Schoeller, D. A. (2000). "Bioelectrical impedance analysis. What does it measure?" Ann N Y Acad Sci **904**: 159-162.
- Sibai, B., G. Dekker, et al. (2005). "Pre-eclampsia." Lancet **365**(9461): 785-799.
- Silva, E. G., J. C. Peraçoli, et al. (2008). Bioimpedância na gravidez: resistência e reactância de gestante com pré-eclâmpsia. Faculdade de Medicina de Botucatu. Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). **Mestrado**: 48.
- Takase, B., T. Goto, et al. (2003). "Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia." J Hum Hypertens **17**(10): 697-704.
- Trudinger, B. J., W. B. Giles, et al. (1985). "Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy." Br J Obstet Gynaecol **92**(1): 39-45.

- Trudinger, B. J., W. B. Giles, et al. (1985). "Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance." Br J Obstet Gynaecol **92**(1): 23-30.
- Valensise, H., A. Andreoli, et al. (2000). "Multifrequency bioelectrical impedance analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy." Am J Clin Nutr **72**(3): 780-783.
- Valensise, H., B. Vasapollo, et al. (2008). "Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease." Hypertension **52**(5): 873-880.
- Valensise, H., B. Vasapollo, et al. (2003). "Maternal cardiac systolic function and total body water estimation in normal and gestational hypertensive women." Acta Diabetol **40 Suppl 1**: S216-221.
- Vatten, L. J. and R. Skjaerven (2004). "Is pre-eclampsia more than one disease?" BJOG **111**(4): 298-302.
- Yasuda, R., K. Takeuchi, et al. (2003). "Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with edema." J Perinat Med **31**(4): 275-280.
- Yu, C. K., O. Khouri, et al. (2008). "Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age." Ultrasound Obstet Gynecol **31**(3): 310-313.

ANEXOS



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 05 de março de 2.007

OF. 22/2007-CEP

*Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Marcos Consoni
Departamento de Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina de Botucatu*

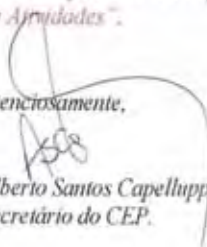
Prezado Dr. Marcos

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Comparação entre a dopplervelocimetria das artérias uterinas e a impedância bioelétrica na predição de complicações perinatais", a ser conduzido por Humberto Sadanobu Hirakawa, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/03/2007.

Situação do Projeto: APROVADO.

OBS: Ao final da execução deste projeto, deverá ser apresentado ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


*Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.*

