



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



NICHOLAS GODOY CANAZZA DAMIAN

Modificações dopplervelocimétricas da artéria oftálmica em pacientes com diabetes
mellitus pré-gestacional

Uberlândia-MG
2012

NICHOLAS GODOY CANAZZA DAMIAN

Modificações dopplervelocimétricas da artéria oftálmica em pacientes com diabetes
mellitus pré-gestacional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre.
Orientadora: Prof^a.Dr^a. Angélica Lemos Debs Diniz.

Orientadora: Prof^a. Dra. Angélica Lemos Debs
Diniz

Uberlândia-MG
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

D158m Damian, Nicholas Godoy Canazza, 1980-
2012 Modificações dopplervelocimétricas da artéria oftálmica em
pacientes com diabetes *mellitus* pré-gestacional / Nicholas Godoy
Canazza Damian. -- 2012.
65 f. : il.

Orientador: Angélica Lemos Debs Diniz.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Diabetes - Teses. 3. Artéria
oftálmica - Teses. 4. Mulheres grávidas -Teses. I. Diniz, Angéli-
ca Lemos Debs, 1966- . II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

NICHOLAS GODOY CANAZZA DAMIAN

Modificações da Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com diabetes
mellitus pré-gestacional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 29 de março de 2012

Prof^a. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz – Orientadora
Faculdade de Medicina – UFU

Prof^a. Dra. Maria Célia dos Santos
Faculdade de Medicina - UFU

Prof. Dr. Elmar Gonzaga Gonçalves
Faculdade de Medicina - UFU

Prof. Dr. Edward Araújo Júnior
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas pessoas que colocou em minha vida, pois, todas, sem exceção, contribuíram para meu engrandecimento. Agradeço também, todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto, tão importante na minha vida, e em especial:

À professora doutora Angélica Lemos Debs Diniz, professora da pós-graduação de Ciências da Saúde, minha orientadora, a quem sou grato pela grande e contínua contribuição em minha formação médica, pelo incentivo em iniciar o mestrado e por ser sempre otimista e compreensiva. Obrigada pela paciência, carinho e incentivo durante a execução deste trabalho.

À colega de mestrando Gizeli pela grande organização e contribuição na coleta de dados que facilitou imensamente a execução deste trabalho.

Às gestantes que espontaneamente aceitaram participar do estudo em benefício da ciência e sem as quais este não seria possível.

Aos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia que colaboraram na execução deste estudo.

Aos professores Miguel Tannus, Paulo Tannus Jorge, Rogério de Melo Costa Pinto e Nívea de Macedo Oliveira Morales pelo conhecimento e experiências transmitidos na pós-graduação.

Ao professor doutor Carlos Henrique Martins, ex-coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela seriedade, ética, empenho e luta para nos trazer o doutorado.

À doutora Vânia Olivetti Steffen Abdallah pela dedicação frente à coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PGCS) da UFU.

À secretaria da PGCS Gisele, tão gentil e atenciosa.

Ao professor doutor Elmar Gonzaga Gonçalves, professor titular do Departamento de Radiologia, que tanto contribuiu para a minha qualificação e que aceitou meu convite para participar da banca de defesa.

Ao professor doutor Edward Araújo Júnior, professor titular do Departamento de Radiologia da UNIFESP, que aceitou meu convite para participar da banca de defesa.

À doutora Maria Célia dos Santos, professora titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia por ter aceitado o convite para minha qualificação, contribuindo com várias sugestões que só irão engrandecer para a publicação.

Aos colegas de mestrado e trabalho pela força e incentivo.

À minha esposa Miriane, obrigada pelo carinho, amor, compreensão e grande incentivo nesta jornada.

À minha irmã Michelle, meu cunhado Alisson e sobrinha Larissa, obrigada pelo carinho.

Ao meu irmão Tarcísio (*in memorian*) e meus avós, Álvaro Américo (*in memorian*) e Marfisa (*in memorian*) onde quer que estejam, estão torcendo por minha vitória.

Aos meus pais, Marcos e Maria Eustáquia e avós, João e Tereza tão próximos a minha luta, e pelas constantes orações.

“Ser feliz não é conseguir o que deseja, é desejar o que possui”

Autor desconhecido

RESUMO

Objetivo: O propósito deste trabalho é analisar se o diabetes *mellitus* pré-gestacional é capaz de modificar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica materna. Métodos: Estudo observacional e prospectivo que analisou o Doppler da artéria oftálmica de 30 gestantes com diabetes *mellitus* (DM) pré-gestacional de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) e comparou com os dados de um grupo controle composto por 40 gestantes normais. Os critérios de inclusão foram, gestantes acima de 18 anos com diagnóstico de DM tipo I, II ou secundário, com idade gestacional maior ou igual a 20 semanas. Foram excluídas pacientes cardiopatas; tabagistas e hipertensas. Todas as pacientes foram submetidas a exame ultra-sonográfico obstétrico, com ênfase no estudo Doppler da artéria oftálmica. Foram mensuradas as seguintes variáveis da artéria oftálmica: índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), razão entre picos de velocidade (RPV), pico de velocidade sistólica (PVS) e velocidade diastólica final (VDF). A análise estatística foi realizada com cálculo de médias, mediana e desvio padrão(DP) das variáveis e aplicação de teste t de student e Mann-Whitney, conforme normalidade da amostra. Foi adotado nível de significância 95%.

Resultados: As gestantes diabéticas apresentaram média de idade de 28 anos (DP 8,5) e idade gestacional média de 30 semanas (DP 2,8). A média ou mediana e DP dos índices do grupo de estudo foram: IR = 0,75; IP = 1,83(DP 0,34); RPV = 0,53 (DP 0,01); PVS = 31,92; VDF = 7,89. Quando comparadas as médias entre o grupo de estudo e grupo de pacientes normais observou-se aumento do PVS e VDF no grupo de diabéticas em relação ao grupo normal, com resultados significantes ($p = 0,020$ e $p = 0,005$ respectivamente). Os demais índices Doppler não diferiram estatisticamente entre os dois grupos estudados.

Conclusão: Nesse estudo observou-se que o Doppler da artéria oftálmica identificou sinais de hiperperfusão orbital nas gestantes diabéticas, através de valores elevados do pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final em relação às gestantes normais

Palavra chave: Diabetes *mellitus*, artéria oftálmica; dopplervelocimetria; gestação; vasculopatia.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this paper is to analyze the pre-gestational diabetes can modify the defaults maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry.

Methods: This prospective observational study that examined the ophthalmic artery Doppler 30 pregnant women with pre-gestational diabetes according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) and compared with data from a control group of 40 normal pregnant women. Inclusion criteria were pregnant women above 18 years with a diagnosis of diabetes mellitus type I, II, or secondary, with a gestational age greater than or equal to 20 weeks. We excluded patients with heart disease, and hypertensive smokers. All patients underwent obstetrical ultrasound examination, focusing on Doppler examination of the ophthalmic artery. The following variables were measured in the ophthalmic artery, resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak velocity ratio (RPV), peak systolic velocity (PSV) and end diastolic velocity (EDV). Statistical analysis was performed calculating the average, median and standard deviation (SD) of variables and applying Student's t test and Mann-Whitney test as normality of the sample. The significance level was 95%.

Results: The diabetic women had a mean age of 28 years (SD 8.5) and mean gestational age 30 weeks (SD 2.8). The average or median and SD of the indexes of the study group were: RI = 0.75, PI = 1.83 (SD 0.34); RPV = 0.53 (SD 0.01), PSV = 31.92; VDF = 7.89. When comparing the mean between the study group and normal group of patients showed an increase of PSV and EDV in the diabetic group compared to the normal group, with significant results ($p = 0.020$ and $p = 0.005$ respectively). The other Doppler indices did not differ significantly between the two groups.

Conclusion: In this study it was observed that the ophthalmic artery Doppler signals identified orbital hyperperfusion in diabetic pregnant women, by high values of peak systolic velocity and end diastolic velocity in relation to pregnant women.

Keywords: Diabetes mellitus, ophthalmic artery, Doppler; pregnancy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Representação esquemática dos principais vasos arteriais e venosos da região orbital (Figura adaptada de Erickson et al, 1989).

Figura 2 Dopplervelocimetria colorida, demonstrando o trajeto da artéria oftálmica cruzando o nervo óptico.

Figura 3 Representação da onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria oftálmica com padrão dicrótico. (P1 pico de velocidade sistólica, P2: velocidade mesodiastólica).

Figura 4 Valores das médias e desvios padrão dos Índices de Pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica para gestantes normais (GN) e gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP).

Figura 5 Valores das médias e desvios padrão dos Índices de Resistência (IR) da artéria oftálmica para gestantes normais (GN) e gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP).

Figura 6 Valores das médias e desvios padrão da Razão entre Picos de Velocidade Sistólica (RPV) da artéria oftálmica para gestantes normais (GN) e gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP).

Figura 7 Valores das médias e desvios padrão da Velocidade Diastólica Final (VDF) da artéria oftálmica para gestantes normais (GN) e gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP).

Figura 8 Valores das médias e desvios padrão do Pico de Velocidade Sistólica (PVS) da artéria oftálmica para gestantes normais (GN) e gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Valores mínimos, máximos e médias, relativos às idades das mulheres, de acordo com os grupos.

Tabela 2 Valores mínimos, máximos e médias, relativos às idades gestacionais, de acordo com os grupos.

Tabela 3 Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão relativos ao tempo de evolução do diabetes mellitus.

Tabela 4 Valores das medianas, médias e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica analisadas nos grupos de gestantes normais e gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Abortos
ACM	Artéria cerebral média
ADA	American Diabetes Association
AU	Artéria umbilical
DBP	Diâmetro biparietal
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência craniana
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
DP	Desvio Padrão
DUM	Data da última menstruação
G	Gestação
GDM	Gestantes com diabetes mellitus
GN	Grávidas normais
HC-UFU	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IG	Idade gestacional
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido Nítrico
OVS	Onda de velocidade de fluxo
P	Paridade
PVS	Pico de velocidade sistólica
RPV	Razão entre picos de velocidade
US	Ultra-som
VDF	Velocidade diastólica final

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1	Diabetes <i>Mellitus</i>	20
2.1.1	Epidemiologia	20
2.1.2	Etiopatogenia	20
2.1.3	Classificação	21
2.1.4	Manifestações Clínicas	22
2.1.5	Efeitos do diabetes <i>mellitus</i> pré-gestacional sobre a gestação	23
2.1.6	Complicações	23
2.1.7	Repercussões do diabetes na circulação materna	24
2.2	Circulação orbital	25
2.3	Dopplervelocimetria	26
2.3.1	Dopplervelocimetria dos vasos orbitais normais	26
2.3.2	Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes normais	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	Geral	29
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1	Considerações éticas	30
4.2	Casuística	30
4.2.1	Critérios de inclusão	30
4.2.2	Critérios de exclusão	31
4.3	Métodos	31
4.3.1	Desenho	31
4.3.2	Metodologia	32
4.3.2.1	Variáveis estudadas	32
4.3.2.2	Definição das variáveis	32
4.3.2.3	Avaliação ultrassonográfica	33
4.3.2.3.1	Equipamento utilizado	33
4.3.2.3.2	Técnica de exame Doppler	33
4.4	Diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> pré-gestacional	35

4.5	Mapeamento de retina	35
4.6	Análise estatística	35
5	RESULTADOS	36
5.1	Caracaterização clínica dos doentes e controles	36
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50
	 APÊNDICE A – Protocolo de Estudo - para grávidas normais e/ou com diabetes mellitus pré-gestacional	56
	APÊNDICE B – Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional.	60
	APÊNDICE C – Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes normais.	61
	APÊNDICE D – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	65

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou em ambas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes mellitus. Estes vão desde a destruição auto-imune das células β do pâncreas com consequente deficiência de insulina, até anormalidades que resultam na resistência à ação deste hormônio. A anormalidade básica no metabolismo ocorre nos carboidratos, gordura e proteína resultante da ação da insulina nos tecidos alvos decorrente de secreção inadequada ou redução da resposta tecidual em um ou mais pontos de ação do hormônio (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos e a disfunções em diferentes órgãos devido às alterações micro e macrovasculares, especialmente nos olhos, rins, nervos e coração (AGUIAR; VILLELA; BOUSKELA, 2007).

A duração e a magnitude da hiperglicemia estão ambas fortemente correlacionadas a extensão e velocidade de progressão da doença microvascular. O dano endotelial é o fator desencadeante na patogênese das complicações microvasculares que irão afetar órgãos e tecidos humanos. Alterações precoces em microvasos incluem déficits funcionais, tais como modificações do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular. Com a progressão e manutenção da agressão ocorre remodelamento estrutural nesses microvasos com consequente espessamento da membrana basal capilar, perda de pericitos capilares e formação de microaneurismas. Estados mais avançados também podem levar a neoformação vascular em alguns órgãos, como a retina (STEHOUWER et al., 1997; AGUIAR; VILLELA; BOUSKELA, 2007; LOCKHART et al., 2011).

O endotélio vascular tem papel de manutenção da homeostase da vasculatura por meio da síntese de substâncias vasoativas que modulam o tônus vascular, inibem a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas do vaso. O óxido nítrico (NO) tem papel fundamental neste equilíbrio (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987).

O termo disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e à disfunção das interações endotélio-células sanguíneas, que provocam inflamação e posteriormente geram lesões vasculares graves e

trombose. No diabetes a disfunção endotelial resulta em vasoconstrição que se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores (STEHOUWER et al., 1996, 1997).

A duração e a magnitude da hiperglicemia na paciente diabética correlacionam-se com a progressão das complicações vasculares. Embora todas as células de um paciente diabético estejam expostas a níveis elevados de glicemia, o dano hiperglicêmico é limitado a alguns tipos de células, como as endoteliais, que não conseguem modular o transporte de glicose o que acarreta em hiperglicemia intracelular. No início da evolução do diabetes, antes das alterações estruturais tornarem-se evidentes, a hiperglicemia causa anormalidades no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular da retina, glomérulo, e vasa nervorum dos nervos periféricos. O aumento do fluxo sanguíneo e da pressão intracapilar parece decorrer da diminuição da produção do NO induzida pela hiperglicemia, no lado aferente dos leitos capilares, associado a possível aumento da sensibilidade à Angiotensina II. Como consequência do aumento da pressão intracapilar e das disfunções endoteliais, os capilares da retina apresentam aumento do extravasamento de fluresceina identificado na angiofluoresceinografia e nos capilares glomerulares evidencia-se aumento da taxa de excreção da albumina. Ocorrem alterações semelhantes nos nervos periféricos (WESTERMEIER et al., 2009)

Na gestação, o diabetes mellitus, pode ser classificado em pré-gestacional, quando for diagnosticado antes da gravidez e apresenta prevalência de 0,1 a 0,3%, ou gestacional, que se refere aquele diagnosticado durante a gravidez, cuja prevalência é de 12% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011).

Durante a gravidez as principais complicações do diabetes *mellitus* envolvendo o feto são a prematuridade, aumento da mortalidade perinatal, malformações e macrossomia. As complicações envolvendo a gestante diabética estão relacionadas à exacerbação das alterações da microcirculação, que são potencializadas pelas mudanças fisiológicas impostas pela gestação, como aumento do débito cardíaco, queda da resistência vascular, aumento do volume sanguíneo e da freqüência cardíaca (JOVANOVIC et al., 2011).

No passado, gestantes diabéticas com evidências de retinopatia diabética eram aconselhadas a interromper a gestação para que as alterações da microcirculação orbital não piorassem. Com os avanços na área da obstetrícia, atualmente as complicações da diabetes são bem controladas, e para isso é muito

importante que entendamos bem a relação entre gestação e complicações do diabetes *mellitus*, principalmente a retinopatia diabética (ZAWIEJSKA et al., 2010).

Alguns trabalhos já mostraram que existe uma maior taxa de progressão da retinopatia diabética em gestantes diabéticas, em relação a não gestantes diabéticas, mesmo naquelas pacientes que mantiveram um bom controle glicêmico e da pressão arterial. Portanto, sabe-se que a gestação é um fator de risco para progressão da retinopatia diabética (LISA et al., 1999; MASANORI; ATSUSHI; MISAO, 2000; JOVANOVIC et al., 2011.).

A retinopatia diabética lidera as causas de cegueira entre as idades de 24 a 64 anos. Sabe-se que durante a gestação e no período pós-parto imediato normais, ocorre vasoconstrição no território orbital consequente a autorregulação do organismo em resposta as mudanças fisiológicas da gravidez, que incluem aumento do débito e da freqüência cardíaca. Na gestante diabética pode ocorrer uma disfunção desta autorregulação e portanto, a vasoconstrição neste território é acentuada, aumentando o risco de desenvolvimento ou agravando a retinopatia diabética (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011).

Sendo assim é de grande importância que se monitore as alterações hemodinâmicas no território orbital, afim de, se controlar tais complicações as quais estão sujeitas as gestantes diabéticas.

Estudos prévios mostram que a ultrassonografia com Doppler é um dos métodos diagnósticos mais importantes para se identificar modificações nos padrões vasculares consequentes das disfunções endoteliais que ocorrem na microcirculação em pacientes diabéticos (HATA et al., 2000; MASANORI; ATSUSHI; MISAO, 2000; OLIVEIRA et al., 2009). Entretanto, ainda não é claro qual o padrão de alteração identificável ao Doppler no grupo de gestantes diabéticas.

A análise dopplervelocimétrica dos vasos orbitais é uma técnica relativamente nova e tem sido bastante estudada por ser um método diagnóstico não invasivo, sem contra-indicações e relativamente barato, que é capaz de avaliar quantitativa e qualitativamente as velocidades de fluxo sanguíneo, bem como a impedância vascular em um determinado território. Por meio do método Doppler é possível obter informações sobre a velocidade de fluxo sanguíneo em sítios de vascularização

complexa, permitindo também, associações com as imagens do modo B (DINIZ et al., 2005; CARNEIRO et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009).

Masanori et al, em 2000, avaliaram a dopplervelocimetria da artéria oftálmica em pacientes não gestantes com retinopatia diabética e evidenciaram redução significativa da velocidade diastólica final e velocidade média, com aumento do índice de resistência nesse território

Outros autores analisaram os índices Doppler dos vasos orbitais em mulheres diabéticas não gestantes e demonstraram uma redução das velocidades máximas na artéria central da retina e suas ramificações em relação aos controles normais (BAYDAR et al., 2007).

Os primeiros a empregarem o estudo Doppler da artéria oftálmica em gestantes foram Hata et al em 1995. Esses autores analisaram um grupo de pacientes com pré-eclâmpsia e identificaram queda importante nos índices de pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica, associada à hiperperfusão orbital, contrariando a hipótese fisiopatológica clássica de vasoconstricção sistêmica nesta doença. A partir desta publicação, vários autores identificaram o mesmo padrão de baixa impedância na artéria oftálmica, por meio de análise Doppler, no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia (DINIZ et al., 2005, 2008). Diferentes variáveis dopplervelocimétricas foram estudadas nos últimos anos, sendo que a razão entre picos de velocidade (RPV) parece ser o índice mais acurado na identificação das formas graves de pré-eclâmpsia (NAKATSUKA et al., 2002; DINIZ et al., 2008).

Encontramos apenas um artigo disponível na literatura que empregou o estudo Doppler da artéria oftálmica em gestantes diabéticas e o mesmo avaliou o índice de pulsatilidade (IP) desta em dois grupos de gestantes, um grupo de pacientes diabéticas tipo 1 e outro grupo controle, ambos compostos por pacientes normotensas. Os autores descreveram sinais de hiperperfusão e vasodilatação orbital no grupo de diabéticas por meio da identificação de baixos índices de pulsatilidade em relação aos índices do grupo controle, indicando compensação vascular antes do desenvolvimento da angiopatia em gestantes com diabetes *mellitus* do tipo 1 (HATA et al., 2000)

Apesar deste trabalho, existem dúvidas quanto ao comportamento dos diversos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional, sendo este, o foco principal deste estudo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1 *Epidemiologia*

A hiperglicemia crônica da diabetes está associada a danos teciduais, disfunções e falhas em diferentes sistemas e órgãos, especialmente nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012 e CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

Estudo multicêntrico, de base populacional, conduzido em nove capitais de estados brasileiros, demonstrou que a prevalência do diabetes e a tolerância à glicose diminuída em população urbana entre 30 e 69 anos de idade é de aproximadamente 7,7%. Os casos de diabetes previamente diagnosticados correspondem a 54%, ou seja, 46% dos pacientes desconheciam o diagnóstico, que provavelmente seria feito por ocasião de manifestação de alguma complicação crônica do diabetes *mellitus* (MALERBI et al., 1992).

É comum o surgimento do diabetes *mellitus* durante a gravidez, sobretudo o diabetes gestacional que ocorre em 90% dos casos. Já os 10% de casos restantes são caracterizados por outras formas de diabetes, particularmente os diabetes tipo 1, tipo 2 e secundário, com diagnóstico anterior a gravidez e denominados diabetes *mellitus* pré-gestacional (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Constitui a endocrinopatia mais freqüente no ciclo gestatório, afetando de 2 a 8% de todas as gestações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002).

2.1.2 *Etiopatogenia*

Diversos processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes *mellitus*. Estes incluem desde a destruição auto-imune das células β do pâncreas com conseqüente deficiência na produção de insulina até anormalidades que alteram a resistência à ação da insulina. As anormalidades básicas no

metabolismo de carboidratos, gordura e proteína no diabetes devem-se a deficiência da ação da insulina nos tecidos alvos. Esta deficiência resulta de secreção inadequada e resposta diminuída dos tecidos em um ou mais pontos deste complexo caminho de ação. O prejuízo de secreção de insulina e defeitos na ação da insulina freqüentemente coexistem no mesmo paciente, e nem sempre é claro que anormalidade, se quer isoladamente, é a causa primária da hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012 e CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

2.1.3 *Classificação*

De acordo com a ADA (2012), classificamos o diabetes *mellitus* em quatro grandes categorias, o diabetes *mellitus* do tipo I, tipo II, secundário e gestacional.

O diabetes *mellitus* do tipo I, é caracterizado pela deficiência absoluta na secreção de insulina. Os indivíduos com risco aumentado para desenvolver este tipo de diabetes geralmente podem ser identificados por meio de evidências sorológicas decorrente de um processo auto-imune que ocorre nas células pancreáticas e por marcadores genéticos.

O diabetes *mellitus* do tipo II, é o mais prevalente, e tem como causa a combinação da resistência à ação da insulina e a resposta secretória de insulina insatisfatória. Nesta categoria, o estado hiperglicemico suficiente para causar lesões nos diversos órgãos e sistemas, pode estar presente sem sintomas por um longo período até o momento do diagnóstico. Durante este período assintomático, é possível se demonstrar anormalidades no metabolismo dos carboidratos por meio da medida da glicemia no plasma em jejum ou após uma dose oral de glicose (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

O diabetes secundário, corresponde à hiperglicemia resultante de um processo separado de doença. Dentro das situações clínicas que podem acarretar secundariamente hiperglicemia estão as doenças do pâncreas endócrino (pancreatite e fibrose cística), anormalidades hormonais (hipertireoidismo, Síndrome de Cushing acromegalia e feocromocitoma) e diversas síndromes genéticas (klinefelter e Prader-Willi). Apesar destes pacientes poderem apresentar grave

hiperglicemia, o quadro clínico é geralmente leve. Uma pequena porcentagem (menos de 2 a 3%) de indivíduos portadores de diabetes *mellitus* pertencem a essa categoria.

O diabetes *mellitus* gestacional é aquele que ocorre durante a gestação. Por muitos anos, o diabetes gestacional foi definida como uma redução na tolerância à glicose acompanhada de sintomas ou quando reconhecida pela primeira vez durante a gestação. Embora a maioria dos casos sejam resolvidos com o fim da gestação, a definição é aplicada mesmo sem excluir a possibilidade da intolerância a glicose ser um estado prévio a gestação. Esta definição facilita uma estratégia uniforme na detecção e classificação do diabetes gestacional (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Na última atualização da American Diabetes Association não houve modificações quanto critérios recomendados para o diagnóstico do diabetes em relação à 2010. Assim, os seguintes critérios foram revalidados para fins diagnósticos: $A1C \geq 6,5\%$, glicemia de jejum $\geq 126 \text{ mg/dL}$; glicemia pós-prandial de 2 horas $\geq 200 \text{ mg/dL}$ durante teste oral de tolerância a glicose, com a utilização de uma carga de 75 g de glicose em água; glicemia ao acaso $\geq 200 \text{ mg/dL}$, na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012 2011). Para o diabetes gestacional o rastreio para o DM2 deve ser realizado na primeira consulta de pré-natal nas gestantes com fatores de risco, utilizando critérios padrão para o diagnóstico. Em gestante cuja presença do diabetes é desconhecida, os testes de rastreio deve ser iniciados entre as 24 e 28 semanas de gestação, utilizando-se o teste oral de tolerância à glicose com 75 g. O diagnóstico de DMG é confirmado quando qualquer dos valores seguintes de glicemia for atingido: glicemia de jejum $\geq 92 \text{ mg/dL}$; glicemia pós-prandial de 1 hora $\geq 180 \text{ mg/dL}$; ou glicemia pós-prandial de 2 horas $\geq 153 \text{ mg/dL}$ (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

2.1.4 Manifestações clínicas

Os sintomas principais da hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, algumas vezes com polifagia e visão turva. Prejuízos no crescimento fetal e suscetibilidade a certas infecções também podem acompanhar a hiperglicemia

crônica. As comorbidades agudas do diabetes não controlado incluem a hiperglicemia com cetoacidose e a síndrome hiperosmolar não cetótica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002).

2.1.5 *Efeitos do diabetes mellitus pré-gestacional sobre a gestação*

No diabete *mellitus* pré-gestacional a hiperglicemia pode estar presente no momento da concepção e no período da organogênese fetal, que se faz nas primeiras oito semanas de vida intra-uterina. O controle inadequado do diabetes nesse período implica aumento substancial do risco de malformações congênitas, observadas em 6% a 12% dos filhos de mães diabéticas. As anomalias congênitas que ocorrem em filhos de mães diabéticas podem ser de diversos tipos, sendo a maioria delas cardíacas, neurológicas e esqueléticas. O mesmo se aplica aos abortos espontâneos (JOVANOVIC et al., 2011).

O risco de complicações clínicas e obstétricas estão aumentadas em gestantes diabéticas, sendo as principais, a hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, retinopatia diabética, parto prematuro, infecções do trato urinário e outras infecções, doença periodontal, parto por cesareana e trauma obstétrico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002).

2.1.6 *Complicações*

A gestação está associada a risco aumentado de progressão da retinopatia proliferativa diabética preexistente. São identificados cinco fatores de risco para essa progressão incluído-se a própria gestação, além da duração do diabetes, o grau de retinopatia na concepção, o controle glicêmico e a presença de hipertensão. Estudos já evidenciaram não existir risco de surgimento de retinopatia em mulheres sem diagnóstico prévio a gestação (LAPOLLA et al., 1998).

Outras complicações a longo prazo do diabetes *mellitus* incluem a nefropatia com insuficiência renal; neuropatia periférica associado a úlceras nos pés, amputações e destruições articulares, sintomas gastrointestinais, genitourinárias,

cardiovasculares e disfunção sexual. Pacientes com diabetes ainda apresentam aumento do risco de aterosclerose envolvendo o coração, artérias periféricas e doenças cerebrovasculares. Hipertensão e anormalidades do metabolismo das lipoproteínas também são encontradas com freqüência nestes pacientes (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

2.1.7 Repercussões do diabetes na circulação materna

As complicações vasculares no diabetes, decorrentes da hiperglicemia, são a maior causa de morbimortalidade nestes pacientes. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças micro e macrovasculares são complexos e parcialmente compreendidos, mas se iniciam invariavelmente por um endotélio que se torna disfuncional (STEHOUWER et al, 1997).

O endotélio vascular tem o papel de manutenção da homeostase nos vasos sanguíneos por meio da síntese de substâncias vasoativas que modulam o tônus vascular, inibem a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas vasculares. O óxido nítrico (NO) tem papel fundamental neste equilíbrio, pois é sintetizado na célula endotelial onde se difunde do endotélio para a camada de células musculares lisas e plaquetas, promovendo relaxamento vascular e inibição da agregação plaquetária (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987 e MONCADA; HIGGS, 1993).

No estado hiperglicêmico crônico, ocorre perda destas propriedades, isto é, alteração da síntese de proteínas, aumento do tônus vascular, aumento da permeabilidade vascular e realce da atividade pró-trombótica e antifibrinolítica. Os principais determinantes são: a diminuição da disponibilidade de NO e a preponderância de fatores vasoconstridores liberados pelo endotélio, em detrimento aos fatores vasodilatadores. Assim, a disfunção endotelial, provoca migração e proliferação de células musculares lisas, agregação plaquetária, oxidação do LDL, adesão de monócitos e plaquetas e síntese de citocinas inflamatórias, contribuindo para a aterogênese (NATHAN et al., 2003).

2.2. Circulação Orbital

A circulação orbital é composta por vasos originados da artéria oftálmica, que, na maioria dos casos, é ramo direto da carótida interna, responsável por grande parte da irrigação cerebral (ERICKSON et al, 1989). A artéria carótida interna não apresenta ramos cervicais e praticamente todo o seu fluxo se destina à irrigação do tecido cerebral de baixa resistência (PIMENTEL et al, 1993). A artéria oftálmica, raramente, poderá originar-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior (CERRI et al, 1996) e, na órbita, encontra-se localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Este vaso tem origem na região temporal e posterior ao nervo óptico, dirigindo-se anteriormente para a região nasal. Depois de cruzar o nervo, dá origem à grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supra-troclear e artéria supra-orbital (figura 1).

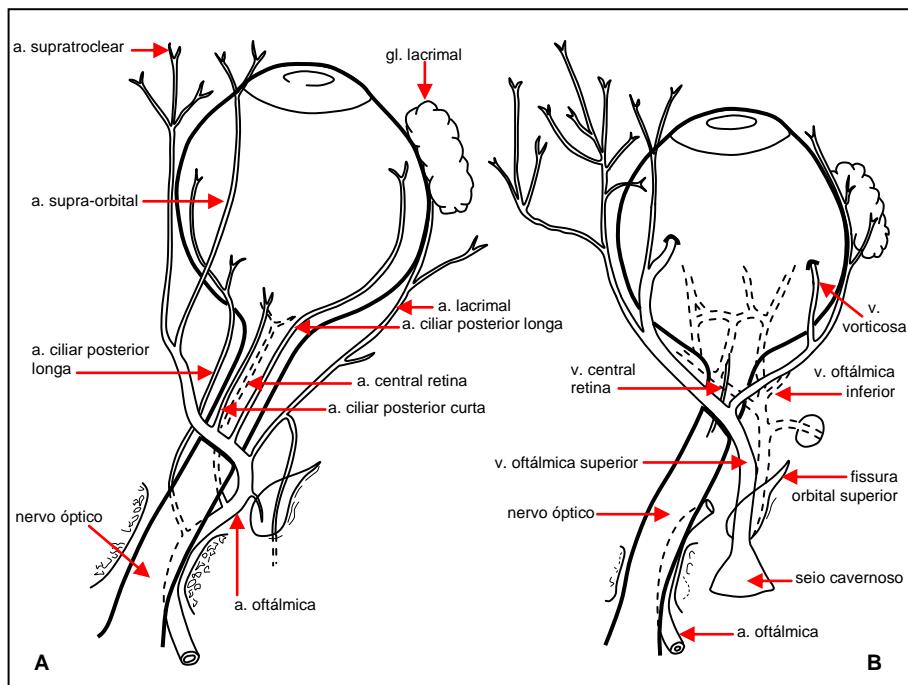


Figura 1: Representação esquemática dos principais vasos arteriais e venosos (B) da região orbital (Figura adaptada de ERICKSON et al, 1989)

Alguns autores demonstraram uma variabilidade no curso anatômico da artéria oftálmica e seus ramos, com o cruzamento da artéria abaixo desse nervo em 20% dos casos (HAYREH; DASS, 1962). A artéria oftálmica compõe um dos eixos secundários que liga o sistema carotídeo externo ao interno, seguindo a seqüência dos seguintes vasos: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supra-orbital, artéria oftálmica e artéria carótida interna, a fim de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central (CERRI et al, 1996).

A regulação do fluxo da artéria oftálmica está sob controle do sistema nervoso autônomo, portanto, o estímulo de receptores cervicais simpáticos reduz o fluxo nesta artéria, enquanto a simpatectomia o eleva (CERRI et, al, 1996)

2.3. Dopplervelocimetria

A descoberta do efeito Doppler ocorreu em 1842, quando, o físico austríaco, Johann Christian Doppler, descreveu o fenômeno de variação na cor das estrelas. Aquelas que se aproximavam da Terra tinham cores diferentes das que se afastavam (SANTANA et al, 2003).

Na prática clínica, esse princípio é usado para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo mediante a freqüência do som refletido pelas hemácias em movimento. A freqüência recebida é diretamente proporcional à velocidade do fluxo no vaso. Os sinais elétricos enviados à unidade processadora do aparelho de Doppler são transformados em sinais auditivos e representados, na tela do vídeo, sob forma de gráfico por meio de ondas de velocidade de fluxo (OVF). Cada vaso apresenta uma onda com formato característico (SANTANA et al, 2003).

2.3.1 *Dopplervelocimetria dos vasos orbitais normais*

As primeiras publicações sobre o emprego da dopplervelocimetria colorida para análise da circulação orbital ocorreram a partir da década de 80, quando foram descritos padrões de normalidade dos vasos arteriais e venosos. (ERICKSON et al, 1989). Vários estudos demonstram a aplicabilidade do método no estudo de doenças retrobululares e oculares (GUTHOFF et al, 1991; LIEB et al, 1991).

O estudo não-invasivo dos vasos orbitais só foi possível devido ao desenvolvimento do Doppler colorido. O aumento da sensibilidade dos equipamentos disponíveis permitiu a detecção e quantificação dos fluxos com grande fidedignidade e reproducibilidade entre diferentes examinadores (SENN et al, 1996; NEMETH et al., 2002; COSTA et, AL., 2000; DINIZ et al, 2005). Atualmente, com a utilização de equipamentos de alta resolução com dopplervelocimetria colorida de amplitude, é possível determinar com precisão a anatomia vascular orbital. Além disso, estes equipamentos reduzem o tempo de execução do exame e favorecem a correção adequada do ângulo no volume da amostra do Doppler para fins de cálculos de velocidade de fluxo no interior dos vasos.

A artéria oftálmica normal é caracterizada por padrão dicrotico, verificado pela presença de onda monofásica com ascensão sistólica lenta e pico discretamente arredondado, seguido de duas pequenas elevações do fluxo, durante a diástole. O fluxo diastólico é anterógrado e não atinge a linha de base em nenhum momento do ciclo cardíaco (PIMENTEL et al., 1993).

2.3.2 *Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes normais*

O emprego da dopplervelocimetria da artéria oftálmica não ficou restrito à área de Oftalmologia. Em Obstetrícia, esse método vem sendo utilizado com objetivo de expandir o conhecimento sobre os padrões da circulação intracraniana de gestantes normais e com pré-eclâmpsia (DINIZ et at., 2008; CARNEIRO et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009).

Para a quantificação da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica foram descritos na literatura os seguintes índices: IP, IR, pico de velocidade sistólica (PVS) e velocidade diastólica final (VDF). Uma nova forma de se quantificar a OVF é o *peak ratio*, proposto por Nakatsuka et al. em 2002. No Brasil, este índice foi estudado por Diniz et al. em 2005, que passaram a denominá-lo de razão entre picos de velocidade (RPV).

Há na literatura estudos que analisaram os parâmetros de normalidade dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes. Mackenzie et al. em 1995 estudaram 126 gestantes normais entre 20 e 40 semanas e afirmaram ter encontrado correlação negativa entre o índice de resistência, a relação sistole/diástole e a idade gestacional, porém o índice de pulsatilidade não se

modificou no segundo e terceiro trimestres. Ohno et al. em 1999 avaliaram 118 gestantes normais entre 20 e 41 semanas e encontraram correlação negativa entre o IP e a idade gestacional.

Diniz et al. em 2005 estudaram 50 gestantes normais e as médias obtidas dos índices dopplervelocimétricos foram parcialmente concordantes com as encontradas por Mackenzie et al. em 1995. No entanto, os autores não encontraram, modificações do IR, IP, PVS e VDF da artéria oftálmica no segundo e terceiro trimestres da gestação; resultados esses discordantes dos publicados por Mackenzie et al,1995. e Ohno et al,1999. O estudo de maior impacto metodológico que avaliou os cinco principais parâmetros de quantificação da artéria oftálmica em gestantes normais foi o de Carneiro et al em 2008. Os autores analisaram 277 gestantes e montaram um nomograma durante o segundo e terceiro trimestres da gestação e concluíram não haver qualquer correlação (positiva ou negativa) entre os índices Doppler e a idade gestacional. Dentre todos os índices analisados, o que apresentou menor variabilidade durante a gestação normal foi a razão entre picos de velocidades. Oliveira et al em 2009 analisaram gestantes normais e obtiveram índices Doppler semelhantes aos descritos por Carneiro et al, 2008.

3 OBEJTIVOS

O objetivo deste estudo foi:

3.1 Geral

Analisar se o diabetes *mellitus* pré-gestacional é capaz de modificar os padrões dopplervolocimétricos da artéria oftálmica materna.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o parecer número 293/10 (Anexo A).

As pacientes foram informadas sobre o caráter da pesquisa e a respeito do exame e se manifestaram por escrito a concordância em participar do estudo por meio do Termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice D).

4.2 Casuística

No período compreendido entre abril de 2010 a abril de 2011, foram avaliados, no ambulatório de pré-natal do Hospital de Clínicas da UFU, dois grupos de gestantes: um constituído de 30 pacientes portadores de DM pré-gestacional e o outro composto por 40 gestantes normais que representavam o grupo controle (Apêndices B e C).

Os dois grupos foram submetidos à ultrassonografia com Doppler da artéria oftálmica após 20 semanas de gestação, com base em ultrassonografia realizada no primeiro trimestre, em um único momento.

Todas as voluntárias do grupo com DM pré-gestacional seguiram os critérios de inclusão e exclusão específicos para o estudo, descritos a seguir. O grupo controle foi constituído de gestantes com pré-natal normal.

4.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos foram:

Grupo normal (I): gestantes que tiveram a avaliação clínico-laboratorial no pré-natal de baixo risco e preencheram todos os critérios de normalidade tanto

maternos e quanto fetais; idade gestacional acima de 20 semanas calculada com base na ultra-sonografia do primeiro trimestre.

Grupo com diabéticas pré-gestacional (II): gestantes com diagnóstico de diabetes *mellitus* pré-gestacional, com níveis pressóricos normais, gestação única, feto vivo e sem anomalias estruturais, idade gestacional acima de 20 semanas calculada com base na ultra-sonografia realizada no primeiro trimestre.

4.2.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídas do grupo de estudo, pacientes com:

- a) Uso de drogas vasoativas
- b) sinais clínicos de estenose da artéria carótida interna;
- c) doença ocular vascular obstrutiva previamente diagnosticada (trombose da veia central da retina, trombose do ramo venoso, oclusão da artéria central da retina ou oclusão do ramo arterial);
- d) cirurgia ocular prévia;
- e) cardiopatias que possam alterar o ritmo cardíaco;
- f) tabagismo;
- g) uso de drogas ilícitas;
- h) óbito fetal;
- i) doença renal em atividade definida por proteinúria maior que 500mg/dia ou 3+ de proteína no exame de urina e presença de cilindros hemáticos, tubulares, granulosos ou mistos.

4.3 Métodos

4.3.1 Desenho

Trata-se de um estudo prospectivo transversal caso controle, cujos dados foram colhidos prospectivamente. Para este estudo, a coleta dos dados foi realizada no Ambulatório de Pré-natal de Alto e Baixo Risco do HC da UFU, ultrassonografia

no setor USG do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e o mapeamento de retina na Clínica Oftalmo Center.

4.3.2 Metodologia

4.3.2.1 Variáveis estudadas

Foram aferidos os seguintes itens da artéria oftálmica.

- a) Índice de Pulsatilidade
- b) Índice de Resistência
- c) Pico de velocidade sistólica
- d) Pico velocidade mesodiastólica
- e) Razão entre picos de velocidade
- f) Velocidade diastólica final

4.3.2.2 Definição das variáveis

- a) Índice de Pulsatilidade: calculado a partir da mensuração do contorno da Onda de Velocidade de Fluxo (OVF) para se obter a velocidade média. O cálculo é feito pelo equipamento de ecografia e baseado na seguinte equação: Pico de Velocidade Sistólica (PVS) - Velocidade Diastólica Final (VDF) / média de velocidade.
- b) Índice de Resistência: calculado a partir dos picos de velocidade da OVF, segundo a equação: PVS – VDF / PVS.
- c) Pico de Velocidade Sistólica (P1): medida da elevação sistólica da OVF, expressa em centímetros por segundo (Figura 3).
- d) Pico de Velocidade Mesodiastólico (P2): medida da primeira elevação diastólica da OVF, expressa em centímetros por segundo (Figura 3).

- e) Razão entre picos de velocidade: determinada a partir da seguinte fórmula: $RPV = P2 / P1$, em que P1 representa o pico de velocidade sistólica e P2 o pico de velocidade mesodiastólico, após a incisura protodiastólica.
- f) Velocidade diastólica final: medida na fase final da diástole da OVF, expressa em centímetros por segundo.

43.2.3 Avaliação ultrassonográfica

4.3.2.3.1 Equipamento utilizado

Para a realização do estudo Doppler das artérias oftálmicas, foi utilizado o equipamento Sonoace SA 8000 Live da Medison^r Sansung Korea e transdutor linear na frequência de 10 MHz.

4.3.2.3.2 Técnica de exame Doppler

A técnica utilizada para análise da artéria oftálmica foi a descrita por Diniz et al, 2004. O exame foi realizado com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, sempre pelo mesmo examinador. O transdutor era posicionado transversalmente sobre a pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de uma pequena quantidade de gel. Foram realizados movimentos em sentido crânio-caudal, identificando-se o vaso, por meio de Doppler colorido, sem pressionar o transdutor sobre a pálpebra, a fim de evitar alterações dos dados dopplervelocimétricos obtidos.

A artéria oftálmica era observada medialmente ao nervo óptico e seu fluxo registrado a 15 mm do disco óptico (Figura 2). Após a identificação da artéria, aciona-se o Doppler pulsado (espectral), sendo registrados seis ondas sem mudanças do padrão, para posterior aferição dos índices dopplervelocimétricos em

uma onda. O local de insonação da artéria era sempre o mesmo para cada sujeito da pesquisa.

A aferição dos índices foi efetuada em apenas um olho, uma vez comprovada a semelhança entre os mesmos (DINIZ et al, 2004). Para evitar artefatos de espectros de velocidade, o ângulo de insonação da amostra de volume da dopplervelocimetria foi abaixo de 20 graus. Em todos os casos, o filtro Doppler foi ajustado em 50 HZ, para evitar a perda do componente diastólico do fluxo. Foram determinadas a freqüência de repetição de pulsos em 125 kHz e a amostra volume em 2 mm. Os cálculos dos parâmetros Doppler, exceto a RPV, foram obtidos pelo modo automático.



Figura 2 - Dopplervelocimetria colorida, demonstrando o trajeto da artéria oftálmica cruzando o nervo óptico.

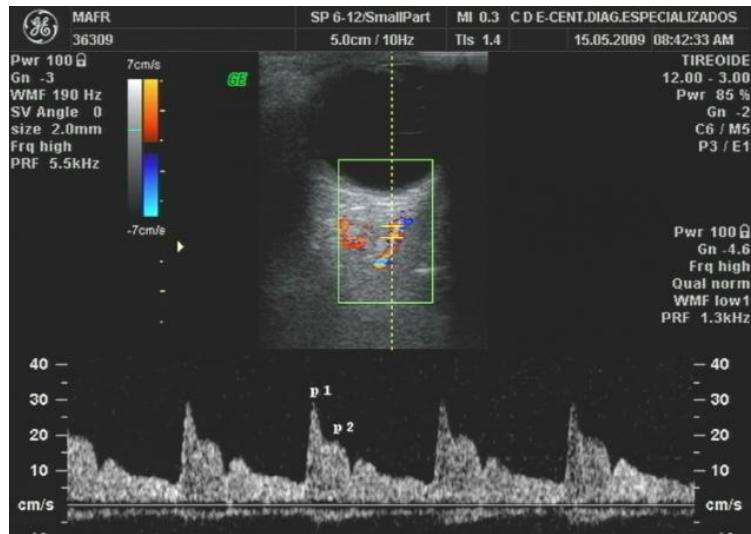


Figura 3 - Representação da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, com padrão dicrótico. (P1 pico de velocidade sistólico, P2 pico de velocidade mesodiastólico).

4.4 Diagnóstico de Diabetes *Mellitus* pré-gestacional

O diagnóstico de diabetes pré-gestacional teve como referência os critérios estabelecidos pela American Diabetes Association 2011 (ADA), utilizados pela equipe médica do Departamento de Ginecologia e Obstetrica do Hospital das Clínicas de Uberlândia (HC-UFG).

Classificou-se como diabetes pré-gestacional pacientes com glicemia de jejum \geq 126 mg/dL e glicemia pós-prandial de 2 horas \geq 200 mg/dL durante teste oral de tolerância à glicose, com a utilização de uma carga de 75 g de dextrosol em água; glicemia ao acaso \geq 200 mg/dL, na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia, já estabelecidos no período pré-gravídico e confirmados no primeiro trimestre gestacional.

Os níveis pressóricos foram aferidos em todas as pacientes em posição sentada, aplicando o aparelho com manguito de 13 cm no membro superior direito e mantendo o

mesmo elevado na altura do precórdio. A pressão diastólica foi determinada pelo quinto ruído de Korotkoff correspondente ao desaparecimento da bulha cardíaca. Sendo considerado o limite superior da normalidade os níveis pressóricos de 139/89 mmHg, o que corresponde à pressão arterial média de 105,6 mmHg (CUNNINGHAM et al,2000).

4.5 Mapeamento de Retina

Realizou-se exame de mapeamento de retina em 13 pacientes do grupo de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional, por um mesmo examinador, sob uso de oftalmoscópio indireto. As pacientes foram classificadas como portadoras ou não de retinopatia diabética.

4.6 Análise estatística

As características descritivas foram apresentadas em mediana, média e desvio padrão. A normalidade das amostras foi analisada com teste de Lillifors. Para a comparação entre os grupos foram aplicados testes t de student e Mann-Whitney, conforme normalidade das amostras. Para todos os testes, foi considerado o nível de significância de 5% ($p<0,05$), com intervalo de confiança de 95%.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização clínica dos doentes e controles

Participaram desta pesquisa, 70 gestantes, divididas em dois grupos: 40 (57,1%) grávidas normais e, 30 (42,9%) com diabetes *mellitus* pré-gestacional. As idades das pacientes estão descritas na Tabela 1:

Tabela 1 - Valores mínimos, máximos e medias das idades das mulheres, de acordo com os grupos analisados.

Grupos	Mínimos	Máximos	Médias / Desvio Padrão
Grávidas normais	25 anos	35 anos	24 anos
Grávidas com diabetes <i>mellitus</i> pré-gestacional	15 anos	45 anos	28 anos
Grávidas com DM I	15 anos	45 anos	25 anos \pm 8,8 anos
Grávidas com DM II	20 anos	45 anos	32 anos \pm 7,1 anos

Na tabela 2, estão demonstrados os valores relativos à idade gestacional em semanas, das pacientes gestantes normais e com diabetes *mellitus* pré-gestacional.

Tabela 2 - Valores mínimos, máximos e medias relativos às idades gestacionais em semanas (sem), de acordo com os grupos.

Grupos	Mínimos	Máximos	Médias/Desvio Padrão
Grávidas normais	27 sem	39 sem	34 sem
Grávidas com diabetes <i>mellitus</i> pré-gestacional	25,5 sem	38 sem	30 sem
Grávidas com DM I	28 sem	35 sem	30 sem \pm 2,5 sem
Grávidas com DM II	27 sem	35 sem	30 sem \pm 3,1 sem

Na tabela 3, estão descritos os dados relativos ao tempo de evolução de doença no grupo de gestantes diabéticas:

Tabela 3 - Valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão relativos ao tempo de evolução do diabetes:

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Médias</i>	<i>Desvio Padrão</i>
Grávidas com diabetes <i>mellitus</i> pré-estacional	1 ano	25 anos	8 anos	5,7 anos
Grávidas com DM I	1 ano	25 anos	11 anos	6,8 anos
Grávidas com DM II	1 ano	12 anos	6 anos	3,0 anos

Quando foram comparadas as médias dos índices de resistência, pulsatilidade e razão entre picos de velocidades da artéria oftálmica dos grupos de gestantes com diabete *mellitus* pré-gestacional e o grupo controle, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes. Entretanto, observaram-se valores maiores dos picos de velocidades sistólicas e velocidades diastólicas finais no grupo de gestantes diabéticas em relação grupo normal. As diferenças entre as médias do PVS e VDF dos grupos de gestantes normais e diabéticas foram significantes, com $p = 0,020$ e $p = 0,005$, respectivamente (tabela 4).

Tabela 4 – Medianas, médias e desvio padrão dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica analisadas nos dois grupos de pacientes estudados:

Grupos	IR	IP	PVS (cm/seg.)	RPV	VDF (cm/seg.)
Gestantes	0,79	1,64 ± 0,21	28,18	0,50 ± 0,01	5,19
Normais					
Gestantes com diabetes	0,75	1,83± 0,34	31,92	0,53 ± 0,01	7,89
P	0,409	0,119	0,020	0,260	0,005
Grávidas com DM I	0,79	1,96 ± 0,59	24,7	0,53 ± 0,15	4,83
Grávidas com DM II	0,77	1,70 ± 0,57	31,25	0,53 ± 0,10	6,42

IR= índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PVS= pico de velocidade sistólica; RPV= razão entre picos de velocidade; VDF= velocidade diastólica final.

A seguir está a representação gráfica das médias dos índices Doppler das artérias oftálmicas analisadas com comparação entre os dois grupos de gestantes (gráficos 1,2,3,4,5).

Gráfico 1: Valores da média e desvio padrão dos Índices de Pulsatilidade (IP) da artéria oftálmica de gestantes normais (GN) e grávidas com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP):

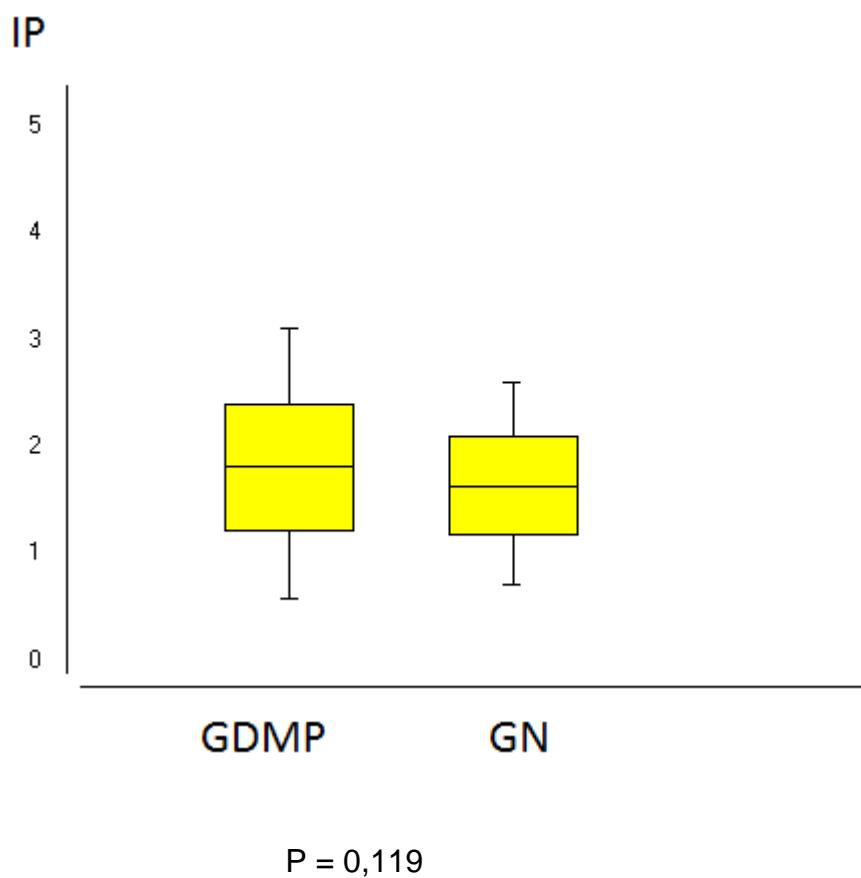


Gráfico 2: Valores da média e desvio padrão dos Índices de Resistência (IR) da artéria oftálmica de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP) e gestantes normais (GN):

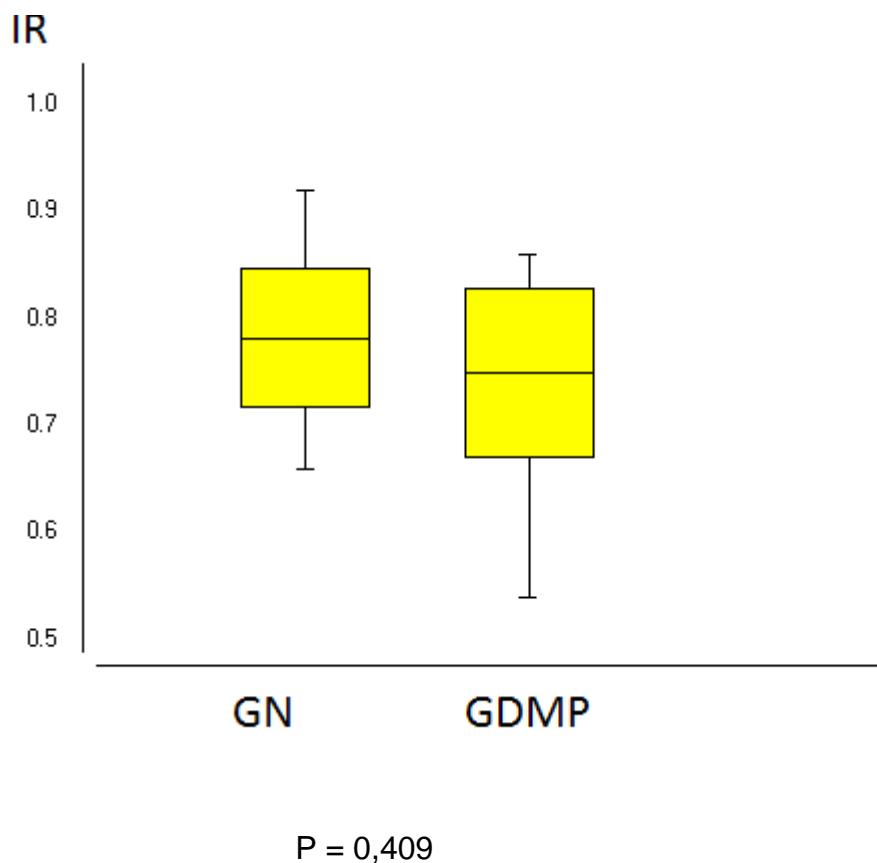


Gráfico 3: Valores da média e desvio padrão da razão entre picos de velocidade sistólica (RPV) da artéria oftálmica de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP) e gestantes normais (GN) :

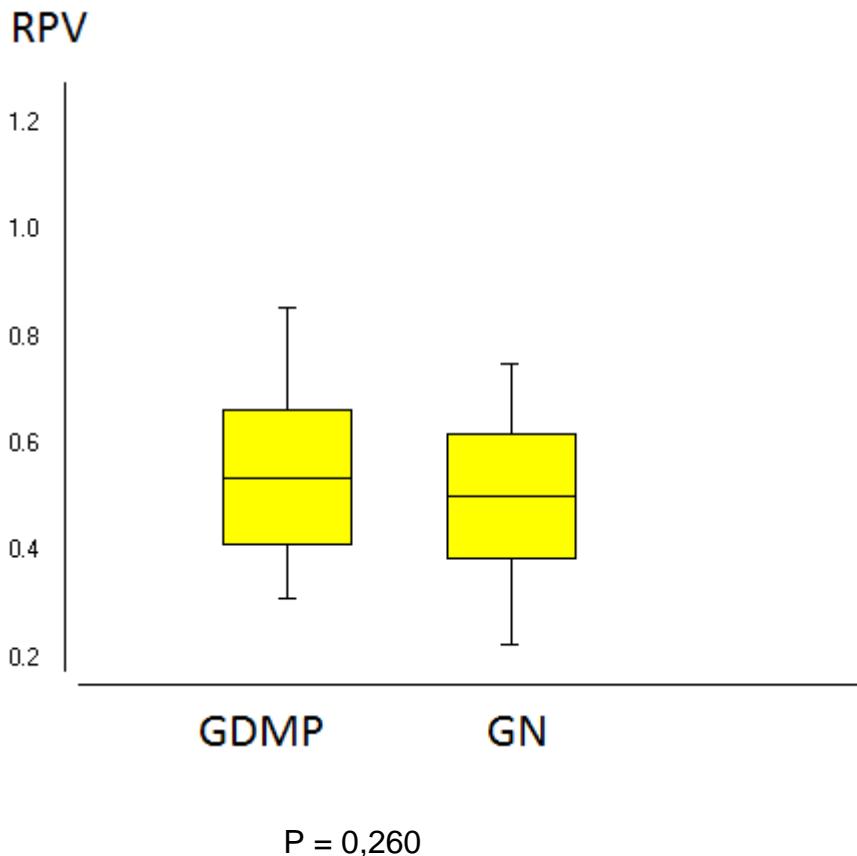
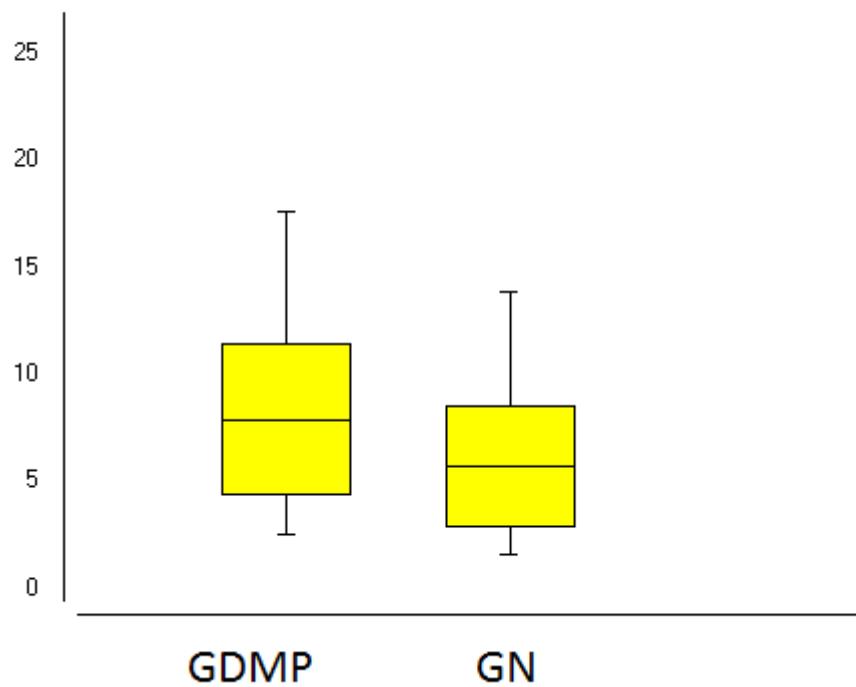


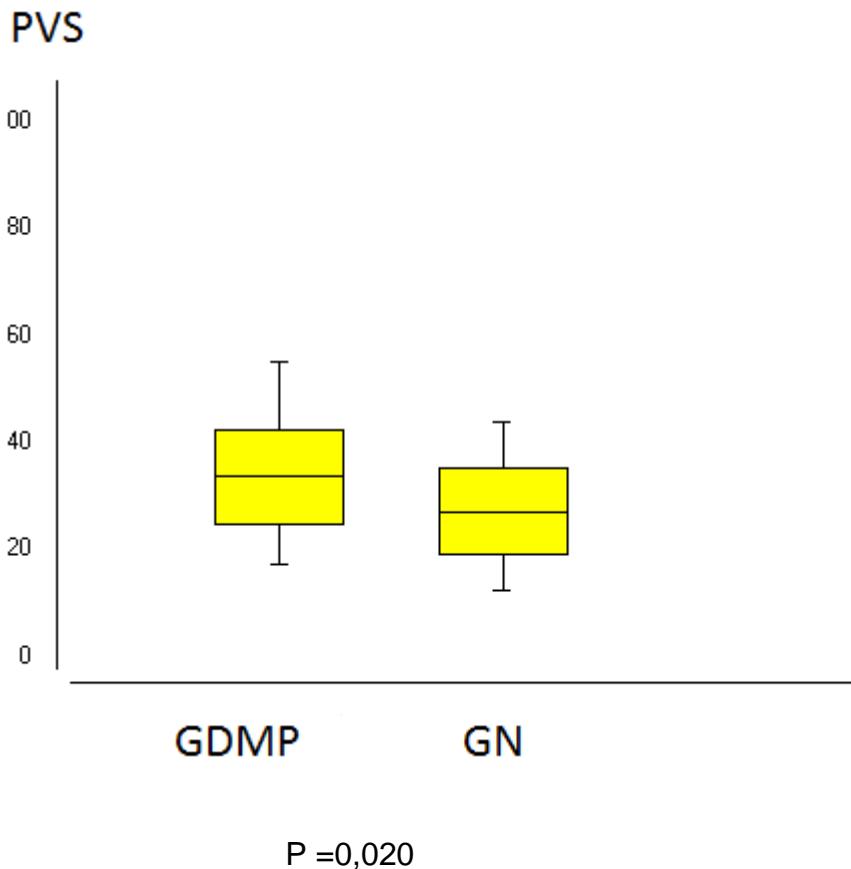
Gráfico 4: Valores da média e desvio padrão entre a velocidade disatólica final (VDF) da artéria oftálmica de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional (GDMP) e gestantes normais (GN):

VDF



$P = 0,005$

Gráfico 5: Valores da média e desvio padrão do pico de velocidade sistólica (PVS) da artéria oftálmica entre gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional e gestantes normais:



Treze pacientes se submeteram a mapeamento de retina, sendo que 10 casos não apresentaram anormalidades e três pacientes apresentaram retinopatia diabética. As três pacientes que apresentaram retinopatia diabética com tempo médio de doença de 15 anos.

6 Discussão:

O Diabetes *mellitus* é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia e quando coexiste com a gestação, pode levar a complicações do binômio materno-fetal. Assim é importante a identificação desta doença no início do pré-natal a fim de se intensificar o acompanhamento médico e tentar reduzir estas complicações (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011 e CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

O diabetes *mellitus* constitui atualmente um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, estima-se que 8% das 4 milhões de gestações estejam associadas ao diabetes. Dessas, 88% têm diabetes gestacional e 12% diabetes pré-gestacional (ENGELGAU et al., 1995). O número de mulheres com diabetes na gravidez tem aumentado em parte como reflexo do aumento de mulheres obesas em idade fértil (DIABETES..., 1990).

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos teciduais, disfunções e falhas em diferentes sistemas, especialmente nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos, causados pelas alterações funcionais e estruturais da micro e macrocirculação. As complicações vasculares no diabetes, decorrentes da hiperglicemia, são a maior causa de morbimortalidade nesse grupo. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças micro e macrovasculares são complexos e parcialmente compreendidos, mas se iniciam invariavelmente no endotélio que se torna disfuncional (SAAD, 2007).

O endotélio tem o papel de manutenção da homeostase da vasculatura por meio da síntese de substâncias vasoativas que modulam o tônus vascular, inibem a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas vasculares. O óxido nítrico (ON) tem papel fundamental na modulação desse equilíbrio (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987).

A duração e a magnitude da hiperglicemia são dois fatores que se correlacionam com a instalação e progressão das complicações microvasculares no corpo humano. Embora todas as células de um paciente diabético estejam expostas a níveis elevados de glicemia, o dano causado pela hiperglicemia é limitado a alguns tipos de células (como as endoteliais) que não conseguem modular o transporte de glicose, acarretando hiperglicemia intracelular. No início da evolução do diabetes, a hiperglicemia causa anormalidades no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular na

retina, glomérulo e vasa nervorum dos nervos periféricos, sem causar mudanças estruturais anatômicas.

O aumento do fluxo sanguíneo e da pressão intracapilar parece refletir a diminuição de produção do ON induzida por hiperglicemia, no lado aferente dos leitos capilares, e possível aumento da sensibilidade à Angiotensina II. Como consequência do aumento da pressão intracapilar e das disfunções das células endoteliais, os capilares da retina apresentam aumento do extravasamento de fluoresceína e os capilares glomerulares aumentam a taxa de excreção de albumina. Ocorrem alterações semelhantes nos nervos periféricos (SAAD; MACIEL; MENDONÇA, 2007).

Tendo em vista as complicações vasculares resultantes da hiperglicemia, torna-se importante o conhecimento sobre a fisiologia do endotélio normal e a fisiopatologia da lesão endotelial no grupo de pacientes diabéticas. Um dos componentes anatômicos das artérias que compõe a micro e macrovasculatura é o epitélio. Esse é um tecido especializado relacionado a várias funções fisiológicas, incluindo a modulação do fluxo sanguíneo durante a homeostase e em condições de doenças (HATA et al., 2000). A homeostase ocorre por meio da síntese de substâncias vasoativas, como o óxido nítrico, que modulam o tônus vascular, inibem a agregação plaquetária e a proliferação das células musculares lisas vasculares (CASANELLO; SOBREVIA, 2007). Os principais determinantes da disfunção arterial são a diminuição da disponibilidade de ON e preponderância de fatores vasoconstrictores liberados pelo endotélio em detrimento aos fatores vasodilatadores, levando a um aumento do tônus vascular e vasoconstrição (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987).

Em situações de doenças, como Diabetes Mellitus, pode ocorrer o desacoplamento do óxido nítrico sintase endotelial, sendo esse um importante mecanismo inicial de disfunção endotelial (NATHAN et al., 2003).

Na retina, o fluxo sanguíneo está aumentado nas fases iniciais da retinopatia diabética. Isso pode ser secundário à lesão de pericitos, que gera a perda da autorregularão capilar e sua dilatação. O aumento da pressão de perfusão facilitaria a passagem de proteínas plasmáticas pelo endotélio e sua deposição na membrana basal, além de as forças de estiramento causarem lesões endoteliais. O ponto inicial é a toxicidade da glicose das células endoteliais por diferentes mecanismos, interferindo na integridade da barreira hematorretiniana, o que provoca o acúmulo de

células inflamatórias e o aumento da expressão de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias. Tanto nas fases iniciais como nas tardias, os efeitos da hiperglicemia são importantes nos leucócitos circulantes, o que acarretará aumento da adesividade ao endotélio, gerando áreas de oclusão capilar e isquemia da retina (NATHAN et al., 2003).

A análise dos vasos orbitais vem ganhando destaque no contexto da medicina moderna, tanto na Oftalmologia quanto na Obstetrícia. O aprimoramento da técnica Doppler permitiu o estudo do comportamento hemodinâmico de artérias do sistema nervoso central pela análise das artérias retrobulbares, em especial a artéria oftálmica. Essa artéria é de topografia periférica e representa o sistema nervoso central devido às similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais com os vasos de pequeno calibre do sistema nervoso central (BELFORT, 1993). Visto que a artéria oftálmica dá origem aos vasos que formam a circulação orbital, ela é o principal vaso utilizado no estudo Doppler do leito orbital (BELFORT; SAADE, 1993).

As primeiras publicações sobre o emprego da dopplervelocimetria colorida para análise da circulação orbital ocorreram a partir da década de 80, quando foram descritos padrões de normalidade dos vasos arteriais e venosos. (MARMION, 1986, ERICKSON et al, 1989). A partir das primeiras publicações, vários estudos foram realizados e demonstraram a aplicabilidade do método no estudo de doenças retrobulbares e oculares (GUTHOFF, 1991, LIEB, 1991).

O interesse em se estudar o Doppler da artéria oftálmica em gestantes diabéticas deve-se à possibilidade do método de identificar alterações na microvascularização orbital obtidas pela análise quantitativa da onda de velocidade de fluxo (OVF) dessa artéria. Por meio dessa análise, é possível mensurar a impedância e o grau de perfusão em um determinado território, analisando-se os valores dos índices Doppler disponíveis após registro da OVF. Como a artéria oftálmica representa os vasos do sistema nervoso central, postula-se que os resultados dos achados Doppler deste vaso poderão ser extrapolados para os vasos de pequeno calibre do sistema nervoso central, que são de difícil acesso durante o período gestacional.

Dos estudos realizados com objetivo de entender o padrão dopplervelocimétrico da artéria oftálmica em pacientes diabéticas, um dos mais relevantes foi o de

Masanori et al, em 2000, que evidenciou redução significativa da velocidade diastólica final, velocidade média e aumento no índice de resistência em pacientes com retinopatia diabética, sem demonstrar alterações nas velocidades sistólicas.

Em 2007, foi publicado outro importante estudo, realizado por Baydar et al, que, por meio de uma análise da dopplervelocimetria dos vasos orbitais em pacientes diabéticos mostraram que em geral há redução das velocidades máximas na artéria central da retina e em suas ramificações em relação aos controles normais.

O objetivo principal da nossa pesquisa foi analisar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes portadoras de diabetes mellitus pré-gestacional, sem outras comorbidades e que não faziam uso de drogas vasoativas, comparando com gestantes normais, para verificar se há modificações significantes e se houver quais seriam as mesmas.

Os resultados do grupo de gestantes diabéticas demonstraram aumento significante tanto do pico de velocidade sistólica quanto da velocidade diastólica final da artéria oftálmica em relação ao grupo de gestantes normais. Os demais índices dopplervelocimétricos não demonstraram diferenças significantes quando comparadas as médias dos dois grupos. Acreditamos que estes índices não apresentaram diferenças significantes em função do curto tempo de doença materna, em média de 8 anos já que estudos que mostraram tais alterações apresentavam grupos de pacientes diabéticos com tempo médio de doença em torno de 20 anos. Além disto, pelo rigoroso controle glicêmico das gestantes realizado pela equipe médica que as acompanhou, pode ter contribuído para a menor progressão das lesões endoteliais, com consequente pequena repercussão hemodinâmica no território vascular materno.

A análise da retina pelo exame de mapeamento foi realizado em 13 pacientes, das quais 3 apresentaram retinopatia diabética, demonstrando sinais de vasculopatia. Infelizmente não foi possível a realização do exame em todas as pacientes pois a maioria delas não compareceu para a realização.

Neste estudo, a observação do aumento do PVS e do VDF no grupo de gestantes diabéticas pode ser interpretado como uma vasodilatação orbital, indicando hiperperfusão ou hiperemia orbital. Estes resultados sugerem que a

resistência vascular nessa circulação sofre redução em gestantes diabéticas com pressão arterial normal nas fases iniciais da doença. A redução da impedância vascular tanto no território cerebral quanto no renal já foi descrita em pacientes com pré-eclâmpsia (DINIZ, 2005). Sabe-se que a pré-eclâmpsia está associada a redução significativa na resistência vascular no território orbital por meio do estudo Doppler da artéria oftálmica (HATA, 2005, DINIZ, 2008). Estes achados sugerem a existência de centralização do fluxo em gestantes diabéticas, provavelmente devido a distensão passiva das arteríolas dos órgãos em geral e edema vasogênico. Outra hipótese é que há instalação de disfunções endoteliais em gestantes diabéticas sem outras comorbidades, com modificações da biodisponibilidade do óxido nítrico, causando vasodilatação cerebral materna, que precederiam a ocorrência de microangiopatia diabética.

No que diz respeito a hiperperfusão orbital encontrada no atual estudo, houve concordância com os dados descritos por Yilmaz et al,2008, que analisou um grupo de adolescentes diabéticos tipo I com tempo de doença médio de 5 anos, sem vasculopatia e aumento da VDF sem alteração nos demais índices dopplevelocimetricos. No estudo de Hata et al, de 2000, foi descrito aumento do índice de pulsatilidade da artéria oftálmica ao método Doppler, em gestantes diabéticas do tipo I, com média de tempo de doença de 20 anos, representando alterações da microvaculatura orbital tardias.

A identificação de valores elevados do pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final em relação às gestantes normais pode representar uma fase compensatória que existe antes do desenvolvimento das alterações estruturais arteriolares clinicamente identificáveis nas gestantes diabéticas.

Novos estudos serão necessários para consolidar estes achados.

7. Conclusão:

Ocorreram modificações significativas do Doppler da artéria oftálmica no grupo de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional, representadas pela elevação das velocidades sistólica e diastólica final.

O diabetes *mellitus* pré-gestacional é responsável por vasculopatias arteriolares difusas no sistema orbital e o Doppler da artéria oftálmica foi capaz de identificar sinais de hiperperfusão nesse território.

8. Referências Bibliográficas:

1. AGUIAR, L. G.; VILLELA, N. R.; BOUSKELA, E. **Microcirculation in diabetes: implications for chronic complications and treatment of the disease.** *Arq Bras Endocrinol Metabol.* v. 51, n. 2, p. 204-211, mar. 2007.
2. BAYDAR, S. et. al. **Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy.** *Australian Radiology.* v. 51, p. 230-235, 2007.
3. BELFORT, M. A. **Doppler assessment of retinal blood flow velocity during parenteral magnesium treatment in patients with preeclampsia.** *Magnesium Research, London*, v. 6, n. 3, p. 239-246, 1993.
4. BELFORT, M. A.; SAADE, G. R. **Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia:** color flow Doppler findings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, Saint Louis*, v. 169, n. 3, p. 523-525, 1993.
5. BELFORT, M. A.; MOISE, K. J. **Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in pré-eclâmpsia:** a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, v. 167, n. 3, p. 661-666, sep.1992.
6. BELFORT, M. A. et al. **Pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia have high cerebral perfusion pressure.** *BJOG, Salt Lake city*, v. 108, n. 11, p. 1141-1147, nov. 2001.
7. BUDE, R. O.; RUBIN, J. M. **Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance.** *Radiology*, v. 211, p. 411–417, 1999.
8. CARNEIRO, R. S. et al. **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy Pregnancy.** *Int J Gynaecol Obstet., São Paulo*, v. 100, n. 3, p. 211-215, mar. 2008.
9. CASANELLO, P.; SOBREVIA, I. Equilibrative nucleoside (ENTs) and cationic amino acid (CATs) transporters: implications in foetal endothelial dysfunction in human pregnancy diseases. **Current Vascular Pharmacology**, Sharjah, v. 5, p. 69-84, 2007.
10. CERRI, G. G.; MOLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. **Doppler.** São Paulo: Sarvier, 1996.

11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* v. 34 Suppl 1, S11-S61, 2011.
12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, v. 35, Suppl 1, p. 64-71, Jan 2012.
13. DINIZ, A. L. D. et al. **Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais**: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 1-11, 2004.
14. DINIZ, A. L. D. et al. **Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais**. RBGO, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 168-173, abr. 2005.
15. DINIZ, A. L. D. et al. **Dopplerfluxometria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais e com pré-eclampsia**. 68 f. (Tese de Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 2005.
16. DINIZ, A. L. D. et al. **Ophthalmic artery Doppler as measure of severe preeclampsia**. *Int J Gynecol Obstet.*, Überlândia, v. 100, n. 3, p. 216-220, mar. 2008.
17. ENGELGAU M.M et al. **The epidemiology of diabetes and pregnancy in US 1988**. *Diabetes Care*. V. 18, n. 7, p. 1029-1033, Jul 1995.
18. ERICKSON, S. J. **Color doppler flow imaging of normal and abnormal orbit**. *Radiology*, Wisconsin, v. 173, n. 2, p. 511-516, nov, 1989.
19. GOSLING, R. et al. **The quantitative analysis of occlusive peripheral vascular disease by a non-intrusive ultrasound technique**. *Angiology*, v. 22, p. 52-55, 1971.
20. GUTHOFF, R. F. **Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels**. *Arch Ophthalmol*, Hamburg, v. 109, p. 532-536. apr,1991.
21. HATA, T. et al. **Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders**. *Am J Obstet Gynecol*, Izumo, v. 177, n. 1, p. 174-178, jul. 2007.
22. HATA, T. et al. **Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in type 1 diabetes during pregnancy**. *Human Reproduction*, v. 15, n. 1, p. 222-223, 2000.

23. HATA, T. et al. **Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders.** Am. J. Obstet. Gynecol., v. 177, p. 174-178, 1997.
24. HATA, T. et al. **Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia.** Gynecol. Obstet. Invest., v. 40, p. 32-35, 1995.
25. HAYREH, S. S; DASS, R. **The ophthalmic artery: intra-orbital and intra-canicular course.** Br J Ophthalmol, v. 46, p. 165-185, 1962.
26. KUO, D. M. et al. **Maternal renal artery Doppler flow-velocity waveform in preeclampsia:** a preliminary report. J. Reprod. Med., v. 38, p. 189-192, 1993.
27. JOVANOVIC, L. et. al. **Pregnancy risks in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus.** Disponível em: <www.uptodate.com> acessado em dez. 2011.
28. LAPOLLA , A. et. al. **Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women.** J Diabetes Complications. v. 12, n. 2, p. 74-80, 1998.
29. LIEB, W. E. et al. **Color doppler imaging of the eye and orbit.** Arch Ophthalmol, Philadelphia, v. 109, n. 4, p. 527-531, apr.1991.
30. LIEW, G. et al. **Retinal vascular imaging:** a new tool in microvascular disease research. Circ Cardiovasc Imaging, v. 1, p. 156-161, 2001.
31. LISA et. al. **The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers.** American Journal of Ophthalmology, v. 128, n. 4, p. 477-484, oct 1999.
32. LOCKHART, C. J. et al. **Impaired microvascular properties in uncomplicated type I diabetes identified by Doppler ultrasound of the ocular circulation.** Diabetes and Vascular Disease Research, v. 8, p. 211, 2011, disponível em: <<http://dvr.sagepub.com/content/8/3/211>> acessado em 8 jun. 2011.
33. MACKENZIE, F. et al. **Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman.** J Ultrasound Med. Ontario, v. 14, n. 9. p. 643-652, 1995.
34. MALERBI, D. A., et al. **Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population age 30-69yr.** The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care. v. 15, p. 1509-1516, nov. 1992.

35. MARMION V. J. **Strategies in Doppler Ultrasoung.** Trans Ophthalmol Soc U K. v. 105 pt 5, p. 562-567, 1986.
36. MASANORI, I.; ATSUSHI, A.; MISAO, Y. **Ophthalmic artery blood flow velocity changes in diabetic patients as a manifestation of macroangiopathy.** Acta Ophthalmol. Scand. v. 78, p. 173-176, 2000.
37. MONCADA, S., HIGGGS, A. **The L-arginine-nitric oxide pathway.** N Engl J med. v. 329, p. 2002-2012, 1993.
38. NAKATSUKA, M. et al. **Effect of nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women.** J Ultrasound Med, Okayama city, v. 21, n.3, p. 309-313, mar. 2002.
39. NATHAN, D. M. et. al. **Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus.** N Engl J Med. v. 348, p. 2294-2303, 2003.
40. NEGRATO, C. A. et al. **Dysglycemas in pregnancy:** from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. Diabetology e Metabolic Syndrome 2010, p. 2-27.
41. NEMETH, J. **Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels.** J Clin Ultrasound, v. 30, n. 6, p. 332-335, 2002.
42. Ohno, et. al. **Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia.** Obstet Gynecol. v. 94, n. 3, p. 361-363, 1999.
43. OLIVEIRA, C. A. et al. **Doppler velocimetry of the ophthalmic in normal pregnancy: reference values.** J Ultrasound Med, Rio de Janeiro, v. 28, n. 5, p. 563-569, may. 2009.
44. PALMER, R. M., FERRIGE, A. G., MONCADA, S. **Nitric oxide release accouts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.** Nature. V. 327, p. 524-526, 1987.
45. PIETRYGA, M. et al. **Abnormal uterine Doppler is related to vasculopathy in pregestacional diabetes melittus.** Circulation – American Heart Association, v. 112, p. 2496-2500, 2005.

46. RAQUEL, S. C. et. al. **Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy.** International Journal of Gynecology and Obstetrics, v. 100, p. 211-215, 2008.
47. REA, D. J. et. al. **Root-Music analysis of nitric oxide-mediated changes in ophthalmic artery blood flow velocity waveforms.** Medical engineering & Physics. v. 31, p. 799-805, 2009.
48. SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares das complicações crônicas do Diabete Melito (DM). In: SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia.** São Paulo: Atheneu, 2007. p. 831-840.
49. SANTANA, R. M. et al. **Dopplervelocimetria em Obstetrícia:** Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola paulista de Medicina. São Paulo: Manole. p, 401-409, 2003.
50. SCHMETTERER, L. et. al. **Nitric oxide and ocular blood flow in patients with IDDM.** Diabetes, v. 46, p. 653-659, 1997.
51. SENN, B.C. et al. **Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels.** Ger J Ophthalmol, v. 5, n. 6, p. 386-391, 1997.
52. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES 2002: diagnostic e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. – Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003. 72p.
53. STEHOUWER, C. D. et al. **Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy.** Cardiovasc. Res., v. 34, p. 55-68, 1997.
54. STEHOUWER, C. D. et al. **The pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus:** one voice or many? Eur. J. Clin. Invest. v. 26, p. 535-543, 1996.
55. STITT, A. W. et al. **Diabetic retinopathy:** quantitative variation in capillary basement membrane thickening in arterial or venous environments. Br J Ophthalmol. v. 78, p. 133-137, 1994.
56. SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VÖRÖS, K. [Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels.](#) Radiol Ultrasound. v. 42, n. 2, p. 93-107, mar-apr 2001. Review.
57. TOUYZ, R. M. et al. **Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension.** Hypertension. v. 50, p. 603-604, 2007.

58. UBEYLI, E. D. et al. **Detection of arterial disorders by spectral analysis techniques**. Biomed Mater Eng. v. 17, p. 183-189, 2007.
59. ZAWIEJSKA, E. et. al. **Maternal endothelial dysfunction in pregestacional diabetes pregnancy**. Diabetic Medicine. Accepted article; doi 10.1111/j. 1464-5491.2011.03249.x, jan. 2010.
60. ZUNKER, P. et al. **Cerebral hemodynamics in pre-eclampsia/eclampsia syndrome**. Ultrasound Obstet. Gynecol. v. 6, p. 411-415, 1995.
61. YILMAZ, O. G. et al. **Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy**. Diabets Res Clin Pract. v. 79, n. 2, p. 243-248, feb. 2008.
62. Westermeier F, et al. **Equilibrative nucleosid transporters in fetal endothelial dysfunction in diabetes mellitus and hyperglycaemia**. Curr Vasc Pharmacol. v. 7, p. 435-49, 2009.
63. WHITE, P. et al. **Classification of obstetrical diabetes**. Am J Obstet Gynecol. p. 130:228, 1978.

APÊNDICE A - Protocolo de Estudo - para grávidas normais e/ou com diabetes mellitus pré-gestacional

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes portadoras de Diabetes Mellitus Pré-Gestacional e em gestantes de Gestação Normal.

Data da coleta dos dados: ___/___/___

Nome:

Registro:

Idade:

Cor:

Endereço:

Antecedentes Pessoais:

Antecedentes Obstétricos:

G___P___A___ DUM:_____

Idade gestacional (DUM):

Idade gestacional (US):

Medicações em uso:

USG 1º Trimestre

USG 2º Trimestre (diabetes)

USG 3º Trimestre (diabetes)

Níveis pressóricos:

Exames laboratoriais:

Urina I:

Glicemia Jejum:

Glicemia 2 horas pós ingestão de 75g de glicose – (Diabetes / Idade Gestacional):

Fundo de olho (Diabete / Idade Gestacional):

outros:

Dopplervelocimetria da artéria oftálmica:

IR:_____

IP:_____

PVS:_____

P2:_____

RPV:_____

VDF:_____

Ultra-sonografia obstétrica:

DBP:__mm

Fêmur:__mm

CC:__mm

Úmero:__mm

CA:__mm

Peso fetal estimado:_____ gramas

Peso esperado: 10%__50%__90%__

Placenta: Inserção:

Grau O__I__II__III__

Cavidade amniótica:

ILA:

Dopplervelocimetria:

AU IP:__

ACM IP:__

IR:__

IR:__

Relação: AU/ACM :

A. uterina direita: IP:__

A. uterina esquerda : IP:__

IR:__

IP:__ Incisura: Sim() Não()

Incisura: Sim() Não()

Data do parto: ___/___/___

Peso fetal:

Apgar: 1ºminuto:_____ 5ºminuto:_____

Intercorrências fetais:

Intercorrências maternas:

Legenda:

DUM: data da última menstruação

IG: idade gestacional

G: gestações

P: paridade

A: aborto

IR: índice de resistência

IP: índice de pulsatilidade

PVS: pico de velocidade sistólica

P2: pico de velocidade mesodiastólica

RPV: razão entre picos de velocidade

VDF: velocidade diastólica final

DBP: diâmetro biparietal

CC: circunferência craniana

CA: circunferência abdominal

ILA: índice de líquido amniótico

AU: artéria umbilical

ACM:	artéria	cerebral	média
-------------	---------	----------	-------

APÊNDICE B - Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional.

Idade Materna	IG sem	Doppler Oftalmica					
		PI	RI	EDV	V1	V2	RPV
28	31.4	1.94	0.78	5.99	31.06	10.1	0.325177
18	30.0	1.75	0.74	8.63	33.16	14.02	0.422799
38	35.0	1.7	0.76	6.98	29.2	19.4	0.664384
25	29.0	1.5	0.7	6.6	23.7	9.9	0.417722
37	35.0	1.8	0.77	6.9	30.4	19	0.625
33	34.0	1.66	0.78	4.53	24.59	10.35	0.420903
18	30.0	2.16	0.85	3.16	22.09	9.47	0.428701
40	28.0	1.94	0.82	3.45	27.6	12.73	0.461232
30	30.0	1.93	0.8	4.54	28.76	14.49	0.503825
33	29.0	1.9	0.8	13.91	66	37.53	0.568636
23	28.9	1.93	0.8	3.22	17.3	14.83	0.857225
28	30.0	1.72	0.72	8.38	31.52	15.21	0.482551
18	31.0	2.24	0.84	4.7	25.96	8.1	0.312018
45	28.0	1.23	0.69	8.65	33.73	25.73	0.762822
24	38.0	2.11	0.8	3.88	18.98	9.71	0.511591
21	30.0	3.11	0.92	2.8	37.75	12.51	0.331391
45	30	0.78	0.73	6.57	32.24	19.72	0.611663
24	30.0	2.4	0.82	7.7	44	21.3	0.484091
20	28.7	2	0.84	5.19	35.03	17.95	0.512418
32	27.0	1.21	0.69	5.18	22.65	13.37	0.590287
37	28.0	0.58	0.88	8.37	25.31	13.11	0.517977
28	28.0	2.58	0.84	3.67	22.65	13.37	0.590287
41	27.7	2.96	0.85	2.71	37.06	17.6	0.474906
27	33.0	1.55	0.68	7.12	26.96	14.67	0.544139
34	30.7	1.51	0.7	6.25	22	15.31	0.695909
24	34	0.85	0.78	1.59	12.65	7.57	0.598419
31	32	2	0.83	3.45	24.16	15.31	0.633692
15	25.5	2.65	0.84	2.91	13.9	7.23	0.520144
40	27	1.2	0.66	11.99	39.95	25.64	0.641802
18	33	1.62	0.75	3.02	12.3	8.2	0.666667

APÊNDICE C - Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftalmica de gestantes normais.

Idade Materna	IG sem	Doppler Oftalmica					
		PI	RI	EDV	V1	V2	RPV
26	37	2.34	0.86	4.15	28.4	14.78	0.520423
25	37.5	0.72	0.7	10.13	28.4	13.93	0.490493
17	34	1.34	0.69	9.57	31.68	9.57	0.302083
21	31	1.88	0.77	7.31	32.22	7.31	0.226878
31	38	1.93	0.85	4.65	32.55	22.92	0.704147
32	27	1.07	0.62	8.3	22.58	13.78	0.610275
27	36	1.53	0.7	9.76	35.67	16.74	0.469302
16	32	2.09	0.79	8.5	41.45	17.54	0.42316
29	33	1.47	0.73	6.48	25.24	13.785	0.546157
37	32	2.04	0.8	6.38	31.62	17.8	0.562935
35	31	0.97	0.82	6.31	30.06	18.27	0.607784
21	35	1.32	0.76	8.14	29.89	14.95	0.500167
19	34	2.12	0.86	4.78	43.84	18.33	0.418111
25	36	1.86	0.78	7.97	36.4	14.35	0.394231
22	38	1.29	0.67	13.29	50.48	27.9	0.552694
27	33	1.48	0.75	10.8	39.3	19.8	0.503817
35	33	1.57	0.74	7.8	29.89	12.12	0.405487
24	39	1.54	0.71	7.97	28.06	16.27	0.579829
24	34	0.84	0.54	10.29	66.56	36.63	0.550331
18	32	1.97	0.77	4.28	35.48	18.33	0.516629
31	30	2.26	0.81	7.17	38.26	18.33	0.47909
20	27	1.46	0.71	11.16	40.12	19.13	0.47682
24	37	1.13	0.64	14.16	41.94	19.66	0.468765
20	34	2.6	0.86	3.99	28.89	13.95	0.482866
18	33	1.66	0.71	4.52	29.45	16.21	0.550424
16	34	1.61	0.73	11.29	42.18	11.29	0.267662
34	39	1.98	0.84	2.49	17.1	10.79	0.630994
26	36	1.91	0.78	7.17	32.95	13.82	0.419423
26	37	1.56	0.74	3.82	23.75	16.44	0.692211
23	34	2.11	0.82	5.31	30.06	15.11	0.502661
29	36	1.05	0.61	10.96	31.09	23.32	0.75008
24	36	1.6	0.72	5.48	22.92	10.3	0.449389
17	36	2.23	0.81	4.82	25.08	8.14	0.324561
28	35	1.36	0.83	5.3	30.2	14.32	0.474172
25	28	1.3	0.69	8.77	32.15	18.86	0.586625
23	35	1.13	0.63	17.6	46.83	31.68	0.676489
22	31	2.34	0.86	2.66	18.77	7.47	0.397975

28	36.5	1.18	0.68	16.61	55.13	35.87	0.650644
22	33	1.49	0.75	8.61	38.19	21.92	0.573972
19	29	2.28	0.83	7.97	53.8	21.12	0.392565

APÊNDICE D-: Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estas informações estão sendo fornecidas para você participar voluntariamente do presente estudo, cujo título é: **“Modificações dopplervelocimétricas da artéria oftálmica em gestantes com diabetes pré-gestacional”**. Este trabalho será realizado por Nicholas Godoy Canazza Damian e Prof^a Dr^a Angélica Lemos Debs Diniz.

Nesta pesquisa nós estamos buscando caracterizar o padrão dopplervelocimétrico na artéria oftálmica em gestantes portadoras de Diabetes Mellitus Pré-Gestacional. Dopplervelocimetria é um exame ultra-sonográfico que avalia o fluxo sanguíneo dentro de vasos do corpo humano. Não causa dor ou lesões a você ou ao feto. Este estudo irá analisar os fluxos sanguíneos (através do Doppler) de uma artéria que nutre o olho da pessoa (artéria oftálmica).

Sua participação consiste em realizar o exame de ultra-som com você deitada e com os olhos fechados, será colocado uma pequena quantidade de gel e o transdutor do aparelho de ultrassonografia em contato com a sua pálpebra. A seguir será realizado o ultrassom convencional para determinar o crescimento e bem-estar fetal.

Em nenhum momento você será identificada. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda sim sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum ônus e ganho financeiro por participar desta pesquisa.

É possível garantir a você que o exame de ultrassom do olho não provoca lesões ou dor em você ou no feto. A realização do estudo ajudará a verificar se existe elevação ou não de pressão na área oftalmológica da paciente com DMPG.

É livre para deixar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para você.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá entrar em contato com o pesquisador Nicholas Godoy Canazza Damian

Endereço e telefone do pesquisador:

R. Pará, 1720

Telefones: (34) 9966-7056

ou

Endereço e telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP/UFU)

Avenida: João Naves de Ávila, 2121/ Campus Santa Mônica - Bloco J.

Telefone: (34)32394531

Uberlândia, --- de-----de 2010

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

Anexo - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 293/10 DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
081/10

Projeto Pesquisa: Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com diabetes mellitus gestacional.

Pesquisador Responsável: Angélica Lemos Debs Diniz

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data de entrega do relatório parcial: Dezembro de 2010.

Data de entrega do relatório final: Julho de 2011.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 28 de Maio de 2010.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.