



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



GIZELI DE FÁTIMA RIBEIRO DOS ANJOS

Doppler da artéria oftálmica em gestantes portadoras de diabetes mellitus
com e sem retinopatia

Uberlândia

2018

GIZELI DE FÁTIMA RIBEIRO DOS ANJOS

Doppler da artéria oftálmica em gestantes portadoras de diabetes mellitus
com e sem retinopatia

Tese 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 Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

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

Uberlândia

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A599d Anjos, Gizeli de Fátima Ribeiro dos, 1967
2018 Doppler da artéria oftálmica em gestantes portadoras de diabetes mellitus com e sem retinopatia / Gizeli de Fátima Ribeiro dos Anjos. - 2018.
71 p. : il.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.469>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Retinopatia diabética - Teses. 3. Diabetes - Teses. 4. Ultrassonografia Doppler - Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

GIZELI DE FÁTIMA RIBEIRO DOS ANJOS

Doppler da artéria oftálmica em gestantes portadoras de diabetes mellitus com e sem retinopatia

Tese 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 Doutora em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 4 de junho de 2018

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz _____
Prof. Dr. Cláudio Rodrigues Pires _____
Profa. Dra. Marina Carvalho Paschoine _____
Profa. Dra. Helena Borges Martins da Silva Paro _____
Prof. Dr. Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora por me guiar e dar tranquilidade para seguir em frente, não permitindo que eu desanimasse diante das dificuldades. A todos, que de forma direta ou indireta, colaboraram com esta jornada, minha gratidão e, em especial:

À professora doutora Angélica Lemos Debs Diniz, professora da pós-graduação de Ciências da Saúde, minha orientadora, exemplo de profissional e orientadora. Seu conhecimento e agilidade nos esclarecimentos de dúvidas durante a execução deste trabalho foram de fundamental importância.

À professora doutora Maria Célia dos Santos, professora titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, a quem sou grata pelos ensinamentos do dia a dia e por ter aceitado participar da minha qualificação. Sua dedicação e colaboração diária no aprimoramento técnico-científico da equipe de Gestação de Alto Risco é um exemplo a ser seguido.

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

Aos professores e colegas de trabalho do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pelo apoio do dia a dia.

À amiga e companheira Márcia Aires pelo incentivo e ajuda diária com diálogos e discussão de ideias.

Às secretárias da PGCS Gisele e Viviane tão gentis e atenciosas.

À professora doutora Helena por ter aceitado o convite para minha qualificação, contribuindo com várias sugestões que só irão engrandecer para a publicação.

Ao meu irmão Gilson, minha cunhada Meire, sobrinhas Marília e Natália, obrigada pelo carinho.

À minha irmã Gizlene, além da minha gratidão e do meu carinho pelas broncas e palpites que, de certa forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu especial obrigado.

Aos meus pais Waldemar e Eri, tão próximos a minha luta, deposito em vossas mãos acrescidos de juro, a minha gratidão.

Ao amado Gideon, obrigada pelo carinho, amor, compreensão e grande incentivo nesta jornada, a quem eu peço desculpas pela minha constante ausência.

À minha avó Maria, pelo carinho e experiência, que só uma pessoa de 102 anos pode passar.

Ao meu avô Herculano (*in memoriam*) e a minha avó Reinalda (*in memoriam*), onde quer que estejam, estão torcendo por minha vitória.

Aos professores doutores Cláudio, Marina e Cyro por participarem da minha banca de defesa, contribuindo para mais uma conquista em minha vida.

*“Somos assim: sonhamos o voo, mas tememos a altura.
Para voar é preciso ter coragem para enfrentar o terror do vazio.
Porque é só no vazio que o voo só acontece.
O vazio é o espaço da liberdade, a ausência de certezas.
Mas é isso o que tememos: o não ter certeza.
Por isso trocamos o voo por gaiolas.
As gaiolas são o lugar onde as certezas moram”*
(Rubem Alves)

RESUMO

Diabetes mellitus é um grupo de distúrbios metabólicos, tendo em comum a hiperglicemia que cronicamente leva ao desenvolvimento de alterações microvasculares. A retinopatia diabética a mais grave destas complicações. O Doppler é um método para avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo ocular. Avaliar os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes portadoras de Diabetes Mellitus pré-gestacional, com e sem retinopatia, comparando-os com os achados em gestantes sem intercorrência durante o pré-natal. Trata-se de um estudo transversal observacional que analisou os índices Doppler das artérias oftálmicas, índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), pico de velocidade sistólica (PVS), segundo pico de velocidade sistólica (P2), razão entre picos de velocidade (RPV) e velocidade diastólica final (VDF) em três grupos de gestantes: grupo 1: 12 pacientes diabéticas com retinopatia, grupo 2: 85 pacientes diabéticas sem retinopatia e grupo 3: 63 gestantes sem intercorrências durante o pré-natal. As pacientes foram submetidas a ultrassom com Doppler de artéria oftálmica a partir de 25 semanas. Para análise estatística foi empregado o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância empregado foi de 95%. A média de idade das gestantes diabéticas com e sem retinopatia e o grupo controle foi $31,9 \pm 6,4$ anos, $28,8 \pm 7,4$ anos e $24,6 \pm 5,8$ anos, respectivamente. A idade média do grupo controle foi menor que dos grupos de diabéticas ($p=0,001$), porém não houve diferenças entre os grupos de diabéticas ($p=0,178$). No momento do exame Doppler a idade gestacional média das gestantes com e sem retinopatia e o grupo controle foi $28,8 \pm 2,2$ semanas, $29,7 \pm 2,7$ semanas e $36,3 \pm 3,9$ semanas respectivamente, sendo que idade gestacional média do grupo controle foi maior que os grupos de diabéticas ($p=0,000$), mas não houve diferenças estatísticas significantes entre as médias gestacionais das diabéticas ($p=1,000$). As médias com desvio padrão das variáveis Doppler da artéria oftálmica do grupo de diabetes com e sem retinopatia e controle foram respectivamente: IR = $0,80 \pm 0,07$ / $0,77 \pm 0,08$ / $0,75 \pm 0,06$ ($p=0,030$); IP = $2,14 \pm 0,63$ / $1,87 \pm 0,51$ / $1,79 \pm 0,47$ ($p=0,337$); PVS(cm/s)= $28,91 \pm 8,31$ / $32,03 \pm 10,06$ / $33,36 \pm 8,93$ ($p=0,201$); P2(cm/s)= $15,32 \pm 6,48$ / $18,67 \pm 7,60$ / $17,13 \pm 6,0$ ($p=0,473$); RPV = $0,52 \pm 0,15$ / $0,56 \pm 0,12$ / $0,51 \pm 0,11$ ($p=0,064$); VDF(cm/s)= $5,94 \pm 3,64$ / $6,85 \pm 3,23$ / $8,04 \pm 4,15$ ($p=0,015$). A média de IR da artéria oftálmica no grupo de gestantes diabéticas pré-gestacionais com retinopatia foi significativamente maior ($p=0,030$) quando comparado ao grupo controle, mas sem diferença significativa quando comparado com o grupo sem retinopatia ($p=0,204$). O IR do grupo controle não diferiu do grupo sem retinopatia ($p=0,079$). A VDF foi significativamente menor no grupo 1 ($p=0,015$) em relação ao grupo controle mas sem diferença quando comparado com o grupo 2 ($p=0,217$). Não houve diferença significativa nos índices IP, PVS, P2 e RPV quando comparado os três grupos ($p>0,05$). Gestantes com Diabetes Mellitus pré-gestacional e retinopatia apresentaram aumento do índice de resistência vascular na artéria oftálmica associada à redução da VDF, provavelmente relacionada às lesões de isquemia, trombose e neovascularização dos vasos retinianos.

Palavras-chave: Doppler. Diabetes mellitus. Gravidez. Artéria oftálmica. Retinopatia diabética.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders, having in common the hyperglycemia that chronically leads to the development of microvascular changes. Diabetic retinopathy the most serious of these complications. The Doppler is a method to assess the ocular blood flow velocity. Evaluate the Doppler patterns of ophthalmic artery in pregnant women with diabetes mellitus before pregnancy with and without retinopathy, comparing them with the findings in pregnant women without complications during prenatal care. It is a cross-sectional observational study that analyzed Doppler indices of ophthalmic arteries, resistance index (RI), pulsatility index (PI), peak systolic velocity (PSV), second systolic velocity peak (P2), ratio between velocity peaks (RVP) and final diastolic velocity (EDV) in three groups of pregnant women: group 1: 12 diabetic patients with retinopathy, group 2: 85 diabetic patients without retinopathy and group 3: 63 pregnant women without intercurrents during prenatal care. The patients were submitted to ultrasound with Doppler of ophthalmic artery from 25 weeks. For statistical analysis, the Kruskal-Wallis test. The level of significance was 95%. The average age of diabetic pregnant women with and without retinopathy and the control group was 31.9 ± 6.4 years, 28.8 ± 7.4 years and 24.6 ± 5.8 years, respectively. The average age of the control group was lower than that of the diabetic groups ($p = 0.001$), but there were no differences among the diabetic groups ($p = 0.178$). At the time of the Doppler examination, the average gestational age of pregnant women with and without retinopathy was 28.8 ± 2.2 weeks, 29.7 ± 2.7 weeks and 36.3 ± 3.9 weeks respectively, while the average gestational age of the control group was higher than the diabetic groups ($p = 0.000$), but there were no significant differences between the gestational averages of the diabetics ($p = 1,000$). The averages with standard deviation of the Doppler variables of the ophthalmic artery of the diabetes group with and without retinopathy and control were respectively: IR = 0.80 ± 0.07 / 0.77 ± 0.08 / 0.75 ± 0.06 ($p = 0.030$); IP = 2.14 ± 0.63 / 1.87 ± 0.51 / 1.79 ± 0.47 ($p = 0.337$); PVS (cm / s) = 28.91 ± 8.31 / 32.03 ± 10.06 / 33.36 ± 8.93 ($p = 0.201$); P2 (cm / s) = 15.32 ± 6.48 / 18.67 ± 7.60 / 17.13 ± 6.0 ($p = 0.473$); RVP = 0.52 ± 0.15 / 0.56 ± 0.12 / 0.51 ± 0.11 ($p = 0.064$); EDV (cm / s) = 5.94 ± 3.64 / 6.85 ± 3.23 / 8.04 ± 4.15 ($p = 0.015$). The average RI of the ophthalmic artery in the group of pre-gestational diabetic pregnant women with retinopathy was significantly higher ($p = 0.030$) when compared to the control group, but without significant difference when compared to the group without retinopathy ($p = 0.204$). The RI of the control group did not differ from the group without retinopathy ($p = 0.079$). The EDV was significantly lower in group 1 ($p = 0.015$) in relation to the control group but without difference when compared to group 2 ($p = 0.217$). There was no significant difference in the PI, PSV, P2 and RVP indices when compared to the three groups ($p > 0.05$). Pregnant women with pre-gestational diabetes mellitus and retinopathy presented increased vascular resistance index in the ophthalmic artery with EDV reduction, probably related to ischemia, thrombosis and neovascularization of retinal vessels.

Keywords: Doppler. Mellitus diabetes. Pregnancy. Ophthalmic artery. Diabetic retinopathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática dos principais vasos arteriais (A) e venosos (B) da região orbital.....	23
Figura 2: Fluxograma demonstrando a inclusão das gestantes no estudo atual	32
Figura 3: Representação da onda de velocidade do fluxo da artéria oftálmica com padrão dicrótico e artéria oftálmica insonada na face medial ao nervo óptico após o cruzamento da artéria.....	35
Figura 4: Imagem fundo de olho normal.....	38
Figura 5: Médias do IR das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	42
Figura 6: Médias do IP das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	43
Figura 7: Médias do PVS das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	43
Figura 8: Médias do P2 das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	44
Figura 9: Médias do RPV das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	44
Figura 10: Médias das VDF das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia	45

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Valores mínimos, máximos, médias e desvio padrão, relativos às idades das gestantes diabéticas pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) com e sem retinopatia e do grupo controle40
- Tabela 2: Valores mínimos, máximos, médias e desvio padrão, relativos às idades gestacionais do grupo de diabetes pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) com e sem retinopatia e do grupo controle41
- Tabela 3: Média e desvio padrão dos índices Doppler da artéria oftálmica dos três grupos de gestantes: Diabéticas com e sem retinopatia, grupo controle e comparação entre os grupos42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Aborto
ADA	American Diabetes Association
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus do tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
EDV	Velocidade Diastólica Final
HC	Hospital de Clínicas
HLA	Haplótipo do Sistema Antígeno Leucocitário Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistência
NO	Óxido Nítrico
OVF	Onda de Velocidade de Fluxo
P2	Segunda Elevação de Velocidade Sistólica
PVS	Pico de Velocidade Sistólica
RPV	Razão entre Picos de Velocidade
RD	Retinopatia Diabética
SEM	Semanas
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
USG	Ultrassonografia
VDF	Velocidade Diastólica Final

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Prevalência	18
2.2	Classificação (ADA, 2017).....	18
2.2.1	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	18
2.2.2	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	18
2.2.3	<i>Outros tipos de Diabetes mellitus</i>	19
2.2.4	<i>Diabetes gestacional</i>	19
2.3	Fisiopatologia	19
2.4	Complicações maternas	20
2.5	Circulação orbital	22
2.6	Dopplervelocimetria	24
2.6.1	<i>Dopplervelocimetria dos vasos orbitais normais</i>	24
2.6.2	<i>Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes normais</i>	25
2.6.3	<i>Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes portadoras de DM</i>	26
2.6.4	<i>Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em pacientes não gestantes portadoras de DM</i>	26
3	HIPÓTESE	29
4	OBJETIVOS.....	30
4.1	Objetivo geral	30
4.2	Objetivos específicos.....	30
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
5.1	Considerações éticas.....	31
5.2	Casuística	31
5.2.1	<i>Critérios de inclusão</i>	32
5.2.2	<i>Critérios de exclusão</i>	33
5.3	Métodos	33
5.3.1	<i>Desenho</i>	33
5.3.2	<i>Metodologia</i>	33
5.3.2.1	<i>Variáveis estudadas</i>	33
5.3.2.2	<i>Definição das variáveis</i>	34

5.3.2.3	<i>Avaliação ultrassonográfica</i>	35
5.3.2.3.1	Equipamento utilizado	35
5.3.2.3.2	Técnica de exame	35
5.3.2.4	<i>Cálculo do índice de Massa Corporal</i>	36
5.3.2.5	<i>Tempo de diagnóstico de DM1</i>	37
5.4	Diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1 e Tipo 2	37
5.5	Exame de fundo de olho	37
5.6	Análise estatística	38
6	RESULTADOS	39
6.1	Caracterização clínica dos doentes e controles	39
6.2	Representação gráfica da comparação entre as médias dos índices Doppler da artéria oftálmica dos três grupos de gestantes	42
7	DISCUSSÃO	46
8	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
	APÊNDICE B – Tabela geral da idade materna, gestacional, tipo de retinopatia e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes diabéticas pré-gestacional com retinopatia	61
	APÊNDICE C – Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes do grupo controle	62
	APÊNDICE D – Tabela geral da idade materna e gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes diabéticas pré-gestacional sem retinopatia	64
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	67

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação ou secreção de insulina ou em ambas (MILECH et al., 2016).

Na atualidade, aproximadamente 425 milhões de adultos apresentam DM em todo o mundo e 352 milhões possuem intolerância à glicose, com risco de desenvolver a doença no futuro (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Na atualidade um a cada seis nascimentos ocorre em mulheres com alguma forma de hiperglicemia durante a gestação (HOD et al., 2015), a qual, durante o ciclo gravídico-puerperal, constitui um relevante problema, não só pelos desfechos perinatais e de desenvolvimento de doenças maternas futuras, como também, pelo aumento de sua prevalência, em decorrência da epidemia de obesidade que tem sido observada em vários países.

Nas últimas duas décadas houve aumento progressivo do número de mulheres com diagnóstico de diabetes em idade fértil e durante o ciclo gravídico puerperal.

Conhecer a incidência de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em grandes populações é difícil, pois requer seguimento durante alguns anos, com aferições periódicas de glicemia, além do início da doença muitas vezes passar despercebida. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1), pois as manifestações iniciais são características.

As doenças que envolvem alterações micro e macrovasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia e arteriosclerose) estão entre as principais causas de morbimortalidade em pacientes com DM e a hiperglicemia crônica tem papel importante como fator preditor destas complicações. Além disso, o tempo de exposição a hiperglicemia no DM está fortemente associado ao maior risco de lesões endoteliais.

O endotélio vascular corresponde a uma camada de células que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos, caracterizado pela sensibilidade às mudanças

de forças hemodinâmicas e resposta a esses fatores liberando substâncias vasoativas para garantir a homeostase. Entre esses fatores, o óxido nítrico é uma das mais potentes substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio, relaxando a musculatura lisa dos vasos com conseqüente queda da resistência periférica. Quando sua produção é ineficiente ou sua biodisponibilidade é inadequada, estamos frente a uma das vertentes da chamada “disfunção endotelial”.

A adequada adaptação do organismo materno à gestação cursa com aumento da produção de óxido nítrico e queda da resistência vascular periférica com conseqüente queda da pressão arterial. Nas gestações complicadas por DM há disfunção da célula endotelial e diminuição da biodisponibilidade ou da produção de óxido nítrico), levando a alterações vasculares importantes que aumenta os danos à saúde do binômio mãe-feto.

A hiperglicemia crônica no DM leva ao desenvolvimento de doença microvascular específica na retina, glomérulos e nervos periféricos, além do acometimento macrovascular aterosclerótico em artérias que suprem coração, cérebro e extremidades inferiores.

A retinopatia diabética (RD) é a mais grave das complicações microvasculares do DM, presente em até 10% dos diabéticos tipo 1 com mais de 15 anos de doença (CAIRD; PIRIE; RAMSELL, 1968), sendo a principal causa de cegueira em indivíduos de 25 a 74 anos em países desenvolvidos (KLEIN; KLEIN, 2000). Há descrito um risco mais elevado de complicações oculares em portadores de DM1 (FONG et al., 2003). Esta patologia é dividida em quatro estágios. No estágio inicial, retinopatia diabética não proliferativa leve (RDNP leve), ocorre formação de microaneurismas e os fluidos podem vazar para retina. Com a progressão da doença, os vasos sanguíneos que nutrem a retina podem distorcer e inchar, perdendo a capacidade de transporte de sangue, estágio conhecido como retinopatia diabética não proliferativa moderada (RDNP moderada). No estágio seguinte, conhecido como retinopatia diabética não proliferativa severa (RDNP severa), os vasos retinianos são bloqueados, privando o suprimento sanguíneo para esta região, ocorrendo então uma isquemia que é um potente indutor de neogênese, evoluindo então para o último estágio que é a retinopatia diabética proliferativa

(RDP). Na RDP, os fatores de crescimento secretados pela retina desencadeiam a proliferação de novos vasos sanguíneos que crescem ao longo da superfície interna da retina e no gel vítreo. Estes vasos são frágeis, o que os tornam propensos a vazarem e sangrar, formando tecido cicatricial, podendo levar ao descolamento da retina e até perda permanente da visão (SOLOMON et al., 2017a, 2017b).

Os efeitos histológicos iniciais do DM nos olhos incluem perda das células de suporte das células endoteliais retinianas, espessamento da membrana basal do endotélio vascular e alterações no fluxo sanguíneo retiniano levando a dilatações com formação de microaneurismas (ASHTON, 1983). Ocorrem então, alterações reológicas na retinopatia diabética e resultam do aumento de agregação plaquetária, adesão de leucócitos mediada por lesão endotelial, podendo ocorrer interrupção barreira hemato-retiniana (COGAN; TOUSSAINT; KUWABARA, 1961), caracterizada por aumento de permeabilidade vascular (ENGERMAN, 1989).

O vazamento subsequente, de sangue e soro nos vasos retinianos, resulta em hemorragias retinianas, edema e exsudatos duros (MURPHY; PATZ, 1983).

Com o tempo, o aumento da esclerose e a perda de células endoteliais levam ao estreitamento dos vasos retinianos, que reduz a perfusão vascular e, em última instância, pode provocar a obliteração dos capilares e pequenos vasos. A isquemia resulta em um potente indutor de fatores de crescimento angiogênicos, que promovem o desenvolvimento de novos vasos e aumenta permeabilidade vascular retiniana (HENKIND, 1978).

Tendo em vista que o Diabetes *Mellitus* é uma doença sistêmica que acomete vários órgãos e sistemas e a retinopatia é mais grave das complicações microvasculares, torna-se importante o reconhecimento dos padrões hemodinâmicos das artérias do território orbital da gestante. Um dos métodos disponíveis atualmente para o estudo da hemodinâmica arterial do corpo humano é não invasivo e denomina-se dopplervelocimetria (ERICKSON et al., 1989).

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 orbitais

através da artéria oftálmica, que dá origem aos vasos que formam a circulação orbital, sendo o principal vaso utilizado no estudo Doppler do leito orbital.

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 por meio da 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.

Há na literatura um artigo que empregou o método Doppler da artéria oftálmica em pacientes com DM1. Os autores analisaram o índice de pulsatilidade da artéria oftálmica em dois grupos de gestantes, um de diabéticas tipo 1 e outro grupo controle de gestantes normais, ambos compostos por pacientes normotensas. Foi descrito queda do Índice de Pulsatilidade (IP) das artérias oftálmicas no grupo de DM1 em relação ao controle, indicando hiperperfusão e vasodilatação orbital nesse grupo. Os autores justificam a queda do IP das artérias oftálmicas como provável compensação vascular, que ocorreria antes do desenvolvimento da angiopatia presente no DM1. Uma das grandes limitações deste estudo é que foram empregados no grupo de gestantes com DM1, somente 13 pacientes.

Em estudo recente, nosso grupo de pesquisa estudou o comportamento das artérias oftálmicas de gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), por meio do método Doppler, comparando com um grupo de gestantes normais. Os índices avaliados foram: IP, Índice de Resistência (IR), Pico de Velocidade Sistólica (PVS), Velocidade Diastólica Final (VDF), Razão entre Picos de Velocidade (RPV) e Segunda Elevação de Velocidade Sistólica (P2). Não houve diferenças significantes entre os índices analisados entre os dois grupos de gestantes, fato esse explicado pela provável ausência de importantes modificações vasculares irreversíveis no grupo de gestantes com DMG, por tratar-se de doença de curta duração durante o ciclo gestacional. Já outros autores estudaram o comportamento hemodinâmico orbital entre gestantes com DMG e um grupo controle encontraram V2 significativamente maior e IR menor nas pacientes com DMG (MONETA-WIELGOS et al., 2014).

Há estudos na literatura que enfocam o padrão hemodinâmico das artérias oftálmica e central da retina em grupo de pacientes, não gestantes, portadoras de DM1 e DM2 (DIMITROVA et al., 2001). Alguns associam as alterações encontradas nos índices Doppler dessas artérias com a presença e gravidade das lesões encontradas na retina destes pacientes (BASTURK et al., 2012; MacKINNON et al., 2000; TAMAKI et al., 1993). Há controvérsias sobre achados Doppler em pacientes diabéticas com e sem retinopatia (DIMITROVA et al., 2001; MENDIVIL; CUARTERO; MENDIVIL, 1995).

Assim, hipotetizamos que a RD pode levar a modificações nos padrões hemodinâmicos da artéria oftálmica detectáveis pelo método Doppler. O atual estudo justifica-se pela necessidade de se descrever o comportamento hemodinâmico das artérias oftálmicas em gestantes portadoras de DM pré-gestacional, com e sem retinopatia, com o intuito do melhor entendimento do impacto da hiperglicemia no padrão vascular retiniano. A partir deste conhecimento, o acompanhamento pré-natal das gestantes com DM pré-gestacional poderá se intensificar com maior enfoque no rastreamento e predição da RD, usando diversos métodos diagnósticos como o fundo de olho aliado ao Doppler das artérias orbitais. Além disso, pelo que podemos informar por meio de buscas bibliográficas em banco de dados internacionais, há escassez em estudos que abordam o padrão Doppler da artéria oftálmica em gestantes diabéticas tipo 1 e 2 com e sem retinopatia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Prevalência

O Diabetes *Mellitus* constitui a endocrinopatia mais frequente no ciclo gestatório, afetando de 17% de todas as gestações.

O diabetes pré-gestacional (DM1, DM2 e outros tipos de diabetes) representam 10% das gestantes com diabetes e os outros 90% dos casos são aqueles diagnosticados durante a gravidez, o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (BRASIL, 2012).

2.2 Classificação (ADA, 2017)

2.2.1 *Diabetes mellitus tipo 1*

O DM1 é caracterizado por destruição das células beta, gerando uma deficiência de insulina e pode ser subdividido em dois grupos: autoimune (1A) e idiopático (1B). Corresponde a 5 a 10% de todos os casos de DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA, 2017). O autoimune é o resultado da destruição imuno mediada de células betapancreáticas, com consequente deficiência de insulina e sua fisiopatologia envolve fatores genéticos e ambientais. Na forma idiopática, que corresponde à minoria dos casos de DM1, não há uma etiologia conhecida sendo caracterizada pela falta de marcadores de autoimunidade contra as células beta e pela ausência de associação ao Haplótipo do Sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA).

2.2.2 *Diabetes mellitus tipo 2*

O DM2 é a forma diagnosticada em 90 a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina e na regulação da produção hepática de glicose (ADA, 2017). É causada por uma interação de fatores genéticos e

ambientais. Sabe-se que para mulheres, o principal fator de risco para o desenvolvimento do DM2 futuro é o antecedente de DMG (KLEIN; KLEIN, 2000).

2.2.3 Outros tipos de *Diabetes mellitus*

São menos comuns, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados, mas a apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base. Dentre as situações clínicas que podem acarretar secundariamente hiperglicemia estão os grupos do pâncreas endócrino (pancreatite e fibrose cística), anormalidades hormonais (Síndrome de Cushig, acromegalia e feocromocitoma) e diversas síndromes genéticas como Síndrome de Down, Síndrome de Prader-Wili dentre outras.

2.2.4 *Diabetes gestacional*

O DMG é qualquer intolerância à glicose, com início ou diagnóstico durante a gravidez, e associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta. Ocorre em 1 a 37,5% de todas as gestações dependendo da população estudada, e relaciona-se com aumento de morbidade e mortalidade perinatal (COUSTAN, 1995; DORNHORST et al., 1992; HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2008; HOD et al., 2015; LAWRENCE et al., 2008; METZGER et al., 2010). No Brasil, cerca de 18 % das gestações são complicadas pela hiperglicemia gestacional (NEGRATO et al., 2010)

2.3 Fisiopatologia

A gestação é caracterizada por um aumento de resistência periférica à insulina e por incremento na produção de insulina pelas células beta pancreáticas. Durante a gestação ocorre a secreção placentária de alguns hormônios considerados diabetogênicos, como hormônio de crescimento, progesterona, cortisol

e o hormônio lactogênio placentário que levam ao aumento de resistência à insulina (JOVANOVIC; PETERSON, 1985).

É importante conhecer o momento das manifestações do diabetes, pois um mal controle periconcepcional aumenta os riscos de malformações fetais. Além disso, a presença de vasculopatia é fator de risco para resultados adversos materno e fetal.

2.4 Complicações maternas

Dentre as complicações maternas, decorrentes do DM, temos a hipertensão arterial, nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética.

Hipertensão arterial é condição frequentemente relacionada ao DM2, à obesidade, à idade e etnia. No DM2 a hipertensão pode ser considerada parte da síndrome metabólica enquanto no DM1 a mesma é usualmente manifestação de doença renal preexistente.

A nefropatia diabética, termo reservado somente para pacientes com proteinúria detectável persistente, em geral associada à elevação da pressão arterial, acomete 20 a 40% do total de pacientes com diabetes, sendo uma das principais causas de insuficiência renal crônica (ADA, 2011). A microalbuminúria associa-se a maior risco de desenvolver pré-eclampsia, devendo ser avaliada em gestantes com diabetes pré-gestacional. O controle glicêmico é sugerido como principal forma de interferir na evolução da nefropatia tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto naqueles com DM2 (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 1995). Os efeitos da gestação na função renal não estão bem esclarecidos, podendo ocorrer aumento significativo da proteinúria retornando ao normal no pós-parto.

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos quando excluídas outras causas de neuropatias. Geralmente, o acometimento é muito amplo e grave quando presente. Sua prevalência alcança níveis elevados com a evolução temporal da

doença, chegando geralmente a frequência de 50% de lesão neuropática em diferentes grupos de pacientes analisados no âmbito nacional e internacional.

A gestação está associada ao risco aumentado de progressão da retinopatia proliferativa diabética preexistente. Parece não existir risco de surgimento de retinopatia em mulheres sem esse diagnóstico antes do início da gestação ou progressão de retinopatia mínima (LAPOLLA et al., 1998). São identificados cinco fatores de risco na predição para progressão retinopatia diabética proliferativa de gestantes diabéticas, nos quais estão incluídos a própria gestação, a duração do diabetes, o grau de retinopatia na concepção, o controle glicêmico e a presença de hipertensão (SHETH, 2008). Tem-se relacionado o rápido controle glicêmico na gestação com a piora da retinopatia diabética. Acredita-se que, ao se corrigirem rapidamente os níveis de glicose plasmática, ocorre extravasamento de proteínas séricas, predispondo à deterioração da retina (PHELPS et al., 1986).

A Retinopatia diabética é uma complicação degenerativa que ocorre após vários anos de evolução do diabetes. Por isso, não são descritas complicações de retina no grupo de gestantes com DMG, pois essas ficam expostas à hiperglicemia por um curto período de tempo (ANJOS et al., 2012; KLEIN et al., 1997).

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 por um endotélio que se torna disfuncional (SAAD, 2007).

O endotélio vascular 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 tem papel fundamental nesse equilíbrio (PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987).

A duração e a magnitude da hiperglicemia correlacionam-se com a progressão das complicações microvasculares. 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

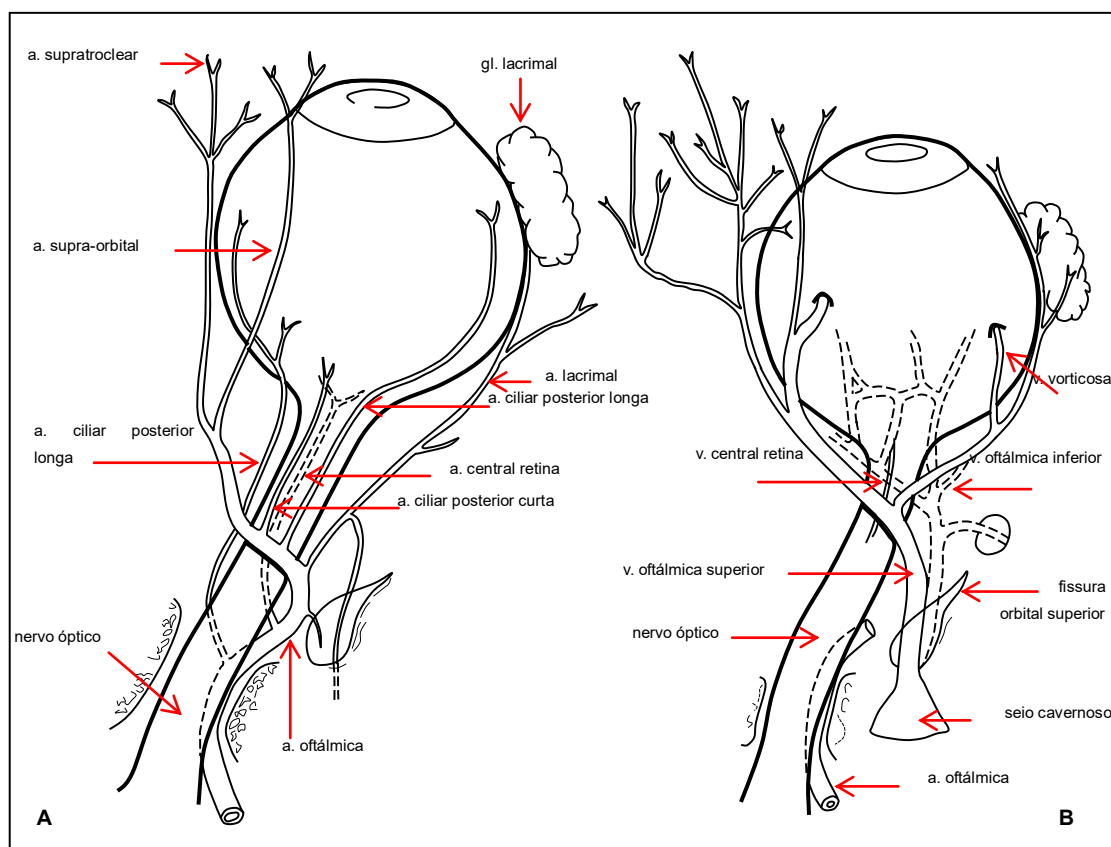
o transporte de glicose, o que acarreta hiperglicemia intracelular. No início da evolução do diabetes, na ausência de mudanças estruturais, a hiperglicemia causa anormalidades no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular na retina, glomérulo e vasa nervorum dos nervos periféricos.

O aumento do fluxo sanguíneo e da pressão intracapilar parece refletir a diminuição de produção do óxido nítrico 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, 2007).

2.5 Circulação orbital

A circulação orbital é composta por vasos originados da artéria oftálmica, que, na maioria dos casos, é um 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; RISTOW; ARAÚJO, 1993). A artéria oftálmica, raramente, poderá originar-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior (CERRI; MOLNAR; VEZOZZO, 1996) e, na órbita, encontra-se localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Esse 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 supratrocLEAR e artéria supraorbital (Figura 1).

Figura 1: Representação esquemática dos principais vasos arteriais (A) e venosos (B) da região orbital



Fonte: 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 sequência dos seguintes vasos: artéria carótida externa, artéria temporal superficial, artéria supraorbital, artéria oftálmica e artéria carótida interna a fim de manter o suporte sanguíneo para o sistema nervoso central (CERRI; MOLNAR; VEZOZZO, 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 nessa artéria, já a simpatectomia o eleva (DINIZ et al., 2004).

2.6 Dopplervelocimetria

Na prática clínica, esse princípio é usado para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo mediante a frequência do som refletido pelas hemácias em movimento. A frequência 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 a forma de gráfico por meio de OVF. Cada vaso apresenta uma onda com formato característico (SANTANA et al., 2003).

2.6.1 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 1980 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 retrobulbares 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 reprodutibilidade entre diferentes examinadores (DINIZ et al., 2005; NEMETH et al., 2002; SENN et al., 1997). Atualmente, com a utilização de equipamentos de alta resolução como a dopplervelocimetria colorida de amplitude, é possível determinar com precisão a anatomia vascular orbital. Além disso, esses 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 dicrótico, 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; RISTOW; ARAÚJO, 1993).

2.6.2 Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes normais

O emprego da dopplervelocimetria da artéria oftálmica não ficou restrito à área da Oftalmologia. Na Obstetrícia, esse método vem sendo utilizado com objetivo de expandir os achados para o comportamento da circulação intracraniana de gestantes normais e com pré-eclâmpsia (CARNEIRO et al., 2008; DINIZ 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, PVS e VDF. Um novo método denominado *peak ratio* foi proposto por Nakatsuda et al. (2002). No Brasil, esse índice foi estudado por Diniz et al. (2005), que passaram a denominá-lo como razão entre picos de velocidade (RPV).

Há dois trabalhos que analisaram os parâmetros de normalidade dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes. Mackenzie et al. (1995), estudaram 126 gestantes normais entre 20 e 40 semanas e afirmaram ter encontrado correlação negativa entre o índice de resistência, a relação sístole/diástole e a idade gestacional, porém o índice de pulsatilidade não se modificou no segundo e terceiro trimestres. Ohno et al. (1999), avaliaram 118 gestantes normais entre 20 e 41 semanas e encontraram correlação negativa entre o IP e a idade gestacional.

Diniz et al. (2005), estudaram 50 gestantes normais e as médias obtidas dos índices dopplervelocimétricos foram parcialmente concordantes com as encontradas por Mackenzie et al. (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. (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 o da razão entre picos de velocidades. Oliveira et al. (2009), analisaram gestantes normais e observaram os mesmos parâmetros Doppler descritos por Carneiro et al. (2008).

2.6.3 Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em gestantes portadoras de DM

Hata et al. (2000) realizaram estudo Doppler de artéria oftálmica após 16 semanas em 13 gestantes normotensas com DM1, comparando-as a 15 controles, e encontraram IP significativamente menor no primeiro grupo, sugerindo uma redução na resistência vascular com hiperfluxo.

O nosso grupo de pesquisa realizou estudo sobre o comportamento vascular das artérias oftálmicas ao Doppler em 40 diabéticas gestacionais, comparando-as a 40 controles. Não encontramos diferenças significantes entre os dois grupos em nenhum dos parâmetros analisados, provavelmente por se tratar de doença de curto período, insuficiente para levar alterações vasculares (ANJOS et al., 2012).

Moneta-Wielgos et al. (2014) avaliaram o padrão Doppler da artéria oftálmica em 65 gestantes com DMG e 38 saudáveis entre 28-32 semanas e encontraram V2 significativamente maior e IR menor nas gestantes com DMG.

2.6.4 Dopplervelocimetria dos vasos orbitais em pacientes não gestantes portadoras de DM

A retinopatia diabética geralmente aparece após vários anos de diabetes sendo a forma mais comum de complicação dessa doença. Como o território orbital está acometido nesta doença crônica, há interesse em se estudar o padrão hemodinâmico dos indivíduos acometidos pelo DM. A artéria oftálmica é uma artéria que dá origem a artéria central da retina e participa da irrigação ocular como um

todo. Sabe-se que a artéria oftálmica não é uma artéria terminal, como a artéria central da retina e, portanto, sua reatividade vascular pode ser influenciada pelas modificações da impedância tanto na retina, como em outras artérias de pequeno calibre que compõem o sistema nervoso central. A avaliação do fluxo sanguíneo orbital por meio do emprego da técnica Doppler tem sido publicada por vários autores.

Alguns autores se ocuparam em entender o padrão dopplervelocimétrico da artéria oftálmica em pacientes portadores de diabetes mellitus e retinopatia. Dimitrova et al. (2001) compararam IR e Velocidade Diastólica Final (VDF) da artéria oftálmica de pacientes diabéticos com e sem retinopatia com grupo saudável e encontraram aumento significativo do IR e diminuição do VDF nas pacientes diabéticas com retinopatia em relação aos sem retinopatia e ao controle. Outros autores também demonstraram aumento da impedância na artéria oftálmica de pacientes com retinopatia diabética, por meio do estudo Doppler e mensurando o IR, em relação a indivíduos sem retinopatia e indivíduos sem DM (BASTURK et al., 2012; MacKINNON et al., 2000; TAMAKI et al., 1993). Ino-ue, Atsushi e Yamamoto (2000) avaliaram características hemodinâmicas da velocidade de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica em pacientes diabéticos com envolvimento ocular e encontraram redução na VDF em pacientes com retinopatia em relação ao controle, mas não houve diferença significativa do PVS entre estes grupos. O IR foi significativamente maior nos pacientes com retinopatia. Há estudos sobre o padrão hemodinâmico da artéria oftálmica em pacientes diabéticos que levou em consideração somente a avaliação das velocidades isoladas, sem analisar os índices de impedância como IR e IP. A maioria dos estudos não identificou diferenças significantes entre o PVS e VDF quando comparados grupos diabéticos com e sem retinopatia (GOEBEL et al., 1995; GUVEN; OZDEMIR; HASANREISOGLU, 1996; MacKINNON et al., 2000).

Entretanto, há controvérsias sobre os achados Doppler da artéria oftálmica descritos por outros autores, sendo que houve grupo que identificou redução da VDF no grupo de pacientes com retinopatia diabética quando comparado com pacientes sem retinopatia diabética (DIMITROVA et al., 2001). Mendivil, Cuartero e Mendivil

(1995) identificaram redução das velocidades da AO no grupo de pacientes diabéticos comparados ao grupo controle. Gracner

(2004) identificou aumento do PVS no grupo de pacientes com retinopatia diabética quando comparado com o grupo saudável, porém não identificaram diferenças entre os IR e VDF.

Portanto, existem controvérsias sobre o comportamento vascular da artéria oftálmica, quando empregado o método Doppler para quantificação das velocidades e índices de impedância arterial no grupo de pacientes diabéticos com e sem retinopatia e quando comparados com pacientes saudáveis.

3 HIPÓTESE

A retinopatia diabética é capaz de causar modificações vasculares orbitais que podem ser detectadas por meio do estudo Doppler das artérias oftálmicas.

4 OBJETIVOS

Na sequência estão descritos os objetivos gerais e específicos desta pesquisa.

4.1 Objetivo geral

Descrever os padrões dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes com Diabetes *Mellitus* Pré-Gestacional (DM1 e DM2) com e sem retinopatia.

4.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar se há modificações nos índices dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas de gestantes diabéticas com retinopatia em relação ao grupo controle.
- b) Descrever se há modificações nos índices dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas entre as gestantes diabéticas com e sem retinopatia.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Considerações éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) sob o parecer CAAE: 41005414.9.0000.5152 (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 A).

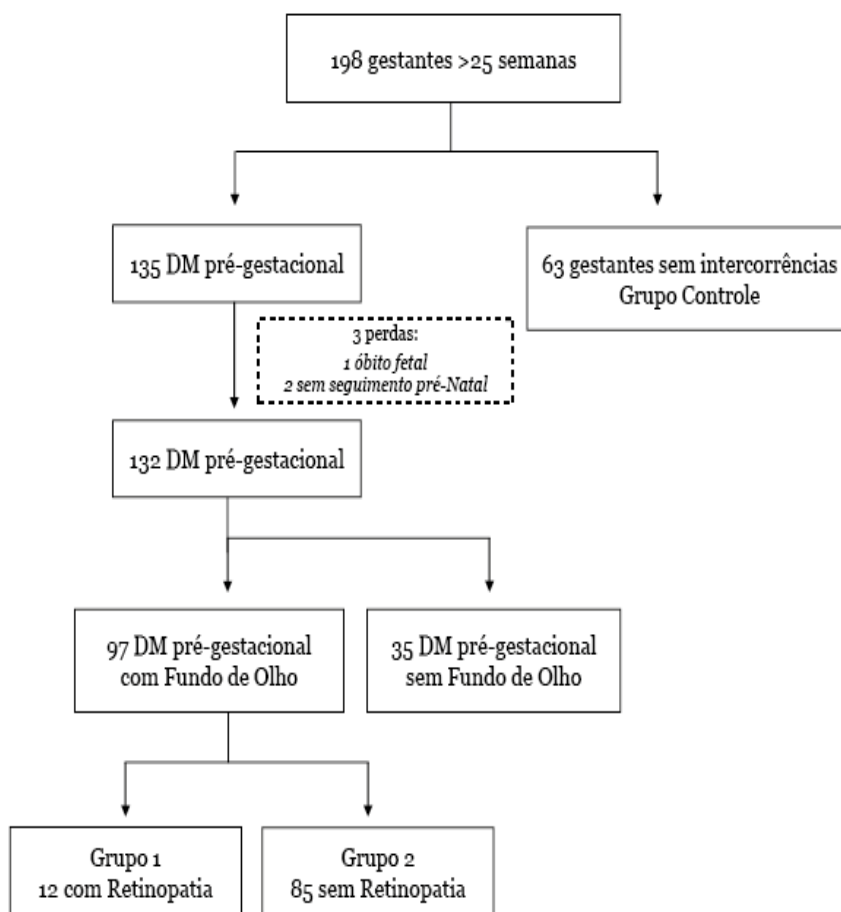
5.2 Casuística

No período compreendido entre agosto de 2015 a dezembro de 2016, foram avaliados, no ambulatório de pré-natal do Hospital de Clínicas (HC) da UFU, três grupos de gestantes; grupo 1: 12 pacientes diabéticas com retinopatia, grupo 2: 85 pacientes diabéticas sem retinopatia e grupo controle: 63 gestantes sem intercorrências durante o pré-natal, (Apêndices B, C e D). De início foram recrutadas 135 gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional e ao longo do estudo foram excluídas 38 gestantes (1 teve óbito fetal com 26 semanas, duas foram para acompanhamento fora da instituição e 35 não realizaram fundo de olho) (Figura 2)

Os três grupos de gestantes foram submetidos à ultrassonografia com Doppler da artéria oftálmica após 25 semanas de gestação, idade gestacional calculada com base em ultrassonografia realizada no primeiro trimestre gestacional.

Todas as voluntárias do grupo com DM1 e DM2 seguiram os critérios de inclusão e exclusão específicos para o estudo, descritos a seguir. Todas as gestantes do grupo controle foram acompanhadas até o parto.

Figura 2: Fluxograma demonstrando a inclusão das gestantes no estudo atual



Fonte: A autora.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Idade gestacional acima de 25 semanas, calculada de acordo com ultrassonografia do primeiro trimestre;
- Gestantes normais (critério definido pela ausência de qualquer doença intercorrente ou decorrente do ciclo gestacional);
- Gestantes com DM1 e DM2 segundo critérios da ADA (2016) e
- Gestante com feto único e vivo.

5.2.2 Critérios de exclusão

- a) Cardiopatias que possam alterar o ritmo cardíaco;
- b) Tabagismo;
- c) Uso de drogas ilícitas;
- d) Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- e) Síndromes hipertensivas da gravidez;
- f) Uso de drogas hiperglicemiantes;
- g) Pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional;
- h) Gestantes que não realizaram exame de fundo de olho.

5.3 Métodos

5.3.1 Desenho

Trata-se de um estudo transversal observacional, no qual foram avaliados seis índices dopplervelocimétricos de gestantes com DM1 e DM2, com e sem retinopatia e grupo controle. Para este, a coleta dos dados foi realizada no Ambulatório de Pré-natal de Alto e Baixo Risco do HC da UFU, a ultrassonografia no setor USG do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, por dois examinadores experientes (com titulação pelo Colégio Brasileiro de Radiologia).

5.3.2 Metodologia

5.3.2.1 Variáveis estudadas

Foram aferidos os seguintes itens da artéria oftálmica

- a) Índice de Pulsatilidade;
- b) Índice de Resistência;
- c) Pico de velocidade sistólica;
- d) Segundo pico de velocidade sistólica;

- e) Razão entre picos de velocidade e
- f) Velocidade diastólica final

5.3.2.2 Definição das variáveis

- a) Índice de Pulsatilidade (IP): 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 (IR): calculado a partir dos picos de velocidade da OVF, segundo a equação $PVS - VDF / PVS$.
- c) Pico de Velocidade Sistólica (PVS): medida da elevação sistólica da OVF, expressa em centímetros por segundo (Figura 3).
- d) Segundo pico de velocidade sistólica (P2): medida da segunda elevação sistólica da OVF, expressa em centímetros por segundo (Figura 3);
- e) Razão entre picos de velocidade (RPV): determinada a partir da seguinte fórmula: $RPV = P2 / P1$, em que P1 representa o pico de velocidade sistólica e P2 o segundo pico de velocidade sistólica e
- f) Velocidade diastólica final (VDF): medida na fase final da diástole da OVF, expressa em centímetros por segundo.

Figura 3: Representação da onda de velocidade do fluxo da artéria oftálmica com padrão dicrótico e artéria oftálmica insonada na face medial ao nervo óptico após o cruzamento da artéria



Fonte: Banco de imagens; Diniz et al. (2004).

5.3.2.3 Avaliação ultrassonográfica

5.3.2.3.1 Equipamento utilizado

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

5.3.2.3.2 Técnica de exame

A técnica utilizada para análise da artéria oftálmica foi a descrita por Diniz et al. (2004) com pequenas modificações, na qual o exame foi realizado com a paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso. O transdutor foi posicionado transversalmente sobre a pálpebra superior com os olhos fechados

após a colocação de uma pequena quantidade de gel. Foram realizados movimentos em sentido craniocaudal, identificando-se o vaso, por meio de Doppler colorido, sem pressionar o transdutor sobre a pálpebra a fim de evitar alterações dos dados (DINIZ et al., 2004). A artéria oftálmica foi observada medialmente ao nervo óptico e seu fluxo registrado a 15mm do disco óptico. Após a identificação da artéria, acionou-se o Doppler pulsado (espectral), registrando-se seis ondas sem mudanças do padrão para posterior aferição dos índices dopplervelocimétricos em uma onda. O local de insonação da artéria foi sempre o mesmo para cada sujeito da pesquisa.

A aferição dos índices de resistência (IR) e pulsatilidade (IP), pico de velocidade sistólica (PVS), segundo pico de velocidade sistólica (P2), razão entre os picos de velocidade (RPV) e velocidade diastólica final (VDF) foi efetuada em apenas um olho, uma vez que já foi comprovada a reprodutibilidade entre os mesmos (DINIZ et al., 2004). Em todos os casos, o filtro Doppler foi ajustado em 50Hz, ângulo inferior a 20 graus, frequência de repetição de pulsos em 50 kHz, amostra volume de 1mm e índice mecânico menor que 1. Os cálculos dos índices dopplervelocimétricos foram obtidos automaticamente pelo equipamento de ultrassonografia, exceto o P2 e a RPV, proposto para análise de padrões dicróticos calculada a partir da fórmula $RPV=P2/P1$, onde P1 representa o pico de velocidade sistólica e P2 é o segundo pico de elevação da velocidade ainda na sístole após a primeira incisura (NAKATSUKA et al., 2002) parâmetros Doppler, exceto a RPV, foram obtidos pelo modo automático.

5.3.2.4 Cálculo do Índice de Massa Corporal

O Índice de Massa Corporal (IMC), aceito pela Organização Mundial da Saúde, foi calculado dividindo o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado

5.3.2.5 Tempo de diagnóstico de DM1

Calculou-se, por meio de anamnese, o tempo de diagnóstico do DM1. Não foi possível identificar o tempo de DM2, pois teria que seguir a população durante anos com medições periódicas de glicemia.

5.4 Diagnóstico de Diabetes *Mellitus* Tipo 1 e Tipo 2

A paciente foi encaminhada ao ambulatório de pré-natal de alto risco com diagnóstico prévio de DM1 ou DM2 ou foi diagnosticado *Overt Diabets* na primeira consulta (hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$; glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia em qualquer momento ≥ 200 mg/dl) (ADA, 2016).

Todas as pacientes foram prontamente orientadas para controle da glicemia, sendo instituída orientação dietética e insulina, quando necessário.

5.5 Exame de fundo de olho

O exame de fundo de olho (oftalmoscopia direta) foi realizado no serviço de oftalmologia da UFU (por 2 oftalmologistas experientes) no qual era solicitando que a paciente fixasse um ponto `a sua frente ao longe, e o examinador se aproximava com o oftalmoscópio tão perto quanto possível da pupila da paciente, procurando ver retina, vasos, disco óptico e mácula, ajustando o foco no botão lateral do aparelho. Tal exame foi realizado com dilatação pupilar para facilitar a observação das estruturas do fundo de olho. A imagem direta do fundo de olho foi analisada pelo oftalmologista que classificou a pacientes como portadoras ou não de retinopatia diabética (NOVER, 1981) (Figura 4).

A classificação das retinopatias foi baseada nos critérios da ADA publicados em 2017 (SOLOMON et al., 2017a, 2017b).

Figura 4: Imagem fundo de olho normal



Fonte: Arquivo pessoal da autora.

5.6 Análise estatística

O cálculo amostral foi calculado em 160 casos pelo programa G Power, adotando tamanho do efeito $f=0,082$; probabilidade de erro $\alpha:0,05$, poder do teste 0,95. Os dados foram apresentados de forma descritiva, utilizando-se média e desvio padrão. Os métodos estatísticos aplicados para a comparação entre os três grupos foram teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com nível de significância 5%.

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização clínica dos doentes e controles

Participaram desta pesquisa 160 gestantes, divididas em três grupos: 12 diabéticas pré-gestacional, com retinopatia, 85 sem retinopatia e 63 gestantes no grupo controle. No grupo de DM1 (40 gestantes) foram identificados 7 casos de retinopatia diabética, já no grupo de DM2 (57 gestantes) foram 4 casos de retinopatia diabética e um caso de descolamento de retina. Nove dos casos de retinopatia diabética foram classificadas como não proliferativa leve e três casos como retinopatia diabética proliferativa.

O tempo médio de diagnóstico de gestantes com DM1 foi $9,9 \pm 6,8$ anos. A média de Índice de Massa Corporal das gestantes com DM1 foi $27,7 \pm 5,0$ e com DM2 $32,4 \pm 4,7$.

A média de idade das gestantes diabéticas com e sem retinopatia e o grupo controle foi $31,9 \pm 6,4$ anos, $28,8 \pm 7,4$ anos e $24,6 \pm 5,8$ anos, respectivamente. A idade média do grupo controle foi menor que dos grupos de diabéticas ($P=0,001$), mas não houve diferença entre os grupos de diabéticas ($P=0,178$) (Tabela 1).

Tabela 1: Valores mínimos, máximos, médias e desvio padrão, relativos às idades das gestantes diabéticas pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) com e sem retinopatia e do grupo controle

Grupos	Gestantes com RD	Gestantes sem RD	Gestantes grupo controle	p(valor)
Mínimos (anos)	25	15	15	
Máximos (anos)	43	45	38	
Médias (DP) Anos	33,5(7,0) ^a	28,8(7,4) ^a	24,6(5,8) ^b	0,001

Kruskall-Wallis: médias com a mesma letra não diferem estatisticamente entre si

RD: Retinopatia Diabética; DP:Desvio padrão

Fonte: A autora.

A média das idades gestacionais das gestantes com e sem retinopatia e o grupo controle foi $28,8 \pm 2,2$ semanas, $29,7 \pm 2,7$ semanas e $36,3 \pm 3,9$ semanas respectivamente, sendo que idade gestacional média do grupo controle foi maior que os grupos de diabéticas ($p=0,000$), mas não houve diferenças estatísticas significantes entre as médias gestacionais das diabéticas ($p=1,000$) (Tabela 2).

Tabela 2: Valores mínimos, máximos, médias e desvio padrão, relativos às idades gestacionais do grupo de diabetes pré-gestacional (tipo 1 e tipo 2) com e sem retinopatia e do grupo controle

Grupos	Gestantes com RD	Gestantes sem RD	Gestantes grupo controle	p(valor)
Mínimos (semanas)	26,0	25,0	27,0	
Máximos (semanas)	33,0	38,0	40,1	
Médias (DP) (semanas)	28,8(2,2) ^a	29,7(2,7) ^a	36,3(3,9) ^b	0,000

Kruskall-Wallis: médias com a mesma letra não diferem estatisticamente entre si
 RD: Retinopatia Diabética; DP:Desvio padrão
 Fonte: A autora.

As médias e desvio padrão das velocidades e índices da artéria oftálmica dos grupos de gestantes diabéticas DM1 e DM2 (com e sem retinopatia) e grupo controle e a comparação entre os grupos estão demonstrados na Tabela 3 e Figuras 5 a 10 (representação gráfica)

Quando comparadas as médias dos parâmetros Doppler da artéria oftálmica das gestantes diabéticas com retinopatia e o grupo controle, observou-se maior índice de resistência ($IR=0,80\pm 0,07$; $p=0,030$; $f=0,22$) e menor velocidade diastólica final ($VDF=5,94\pm 3,64\text{cm/seg}$; $p=0,015$; $f=0,205$), no grupo de gestantes com retinopatia, mas sem diferenças significantes entre os dois grupos de diabéticas. Os demais índices PVS, IP, P2 e RPV não demonstraram diferenças significantes entre as gestantes diabéticas e em relação ao grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3: Média e desvio padrão dos índices Doppler da artéria oftálmica dos três grupos de gestantes: Diabéticas com e sem retinopatia, grupo controle e comparação entre os grupos

Índices Doppler	Com Retinopatia	Sem Retinopatia	Grupo Controle	p*	†f
	N=12	N=85	N=63		
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		
IR	0,80 (0,07) ^a	0,77 (0,08) ^{a,b}	0,75 (0,06) ^b	0,030	0.2238
IP	2,14 (0,63)	1,87 (0,51)	1,79 (0,47)	0,337	
PVS (cm/s)	28,91 (8,31)	32,03 (10,06)	33,36 (8,93)	0,201	
P2 (cm/s)	15,32 (6,48)	18,26 (7,60)	17,13 (6,0)	0,473	
RPV	0,52 (0,15)	0,56 (0,12)	0,51 (0,11)	0,064	
VDF (cm/s)	5,94 (3,64) ^a	6,85 (3,23) ^{a,b}	8,04 (4,15) ^b	0,015	0.2055

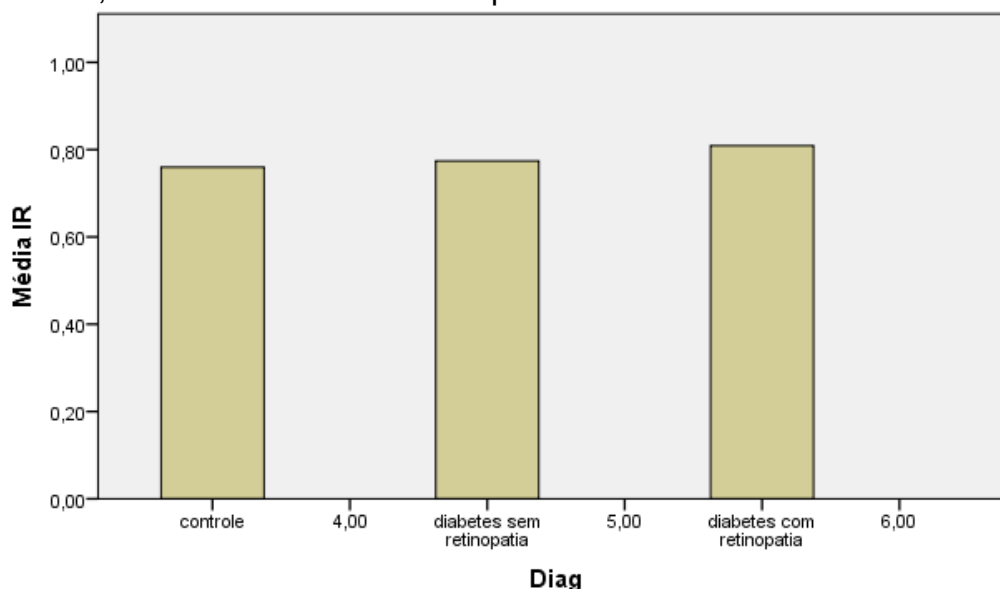
Kruskall Wallis: médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si

†f Cohen

Fonte: A autora.

6.2 Representação gráfica da comparação entre as médias dos índices Doppler da artéria oftálmica dos três grupos de gestantes

Figura 5: Médias do IR das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia



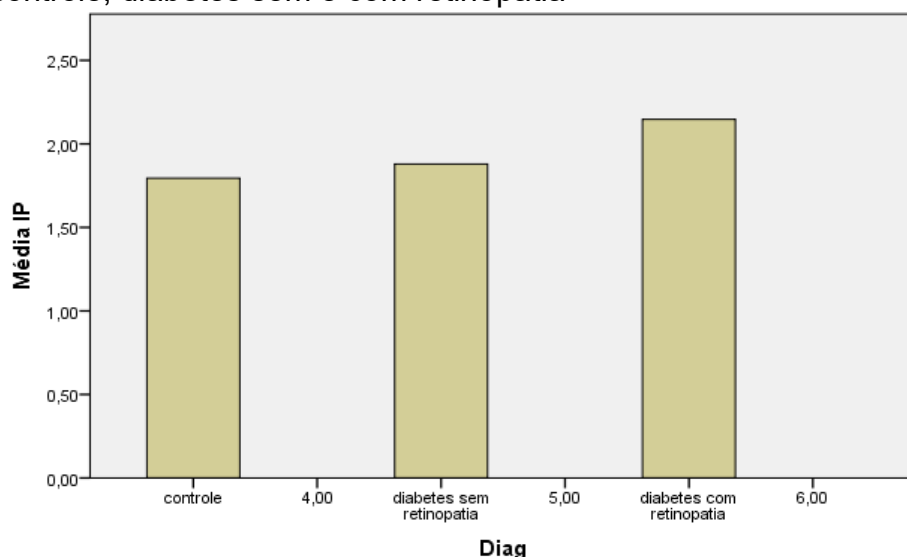
Médias: controle=0,75±0,06 sem retinopatia=0,77±0,08 com retinopatia=0,80±0,07

Houve diferença estatisticamente significativa comparando o grupo controle com grupo de diabetes com retinopatia

Não houve diferença estatisticamente significativa comparando o grupo de diabetes sem retinopatia com grupo controle e grupo com retinopatia

Fonte: A autora.

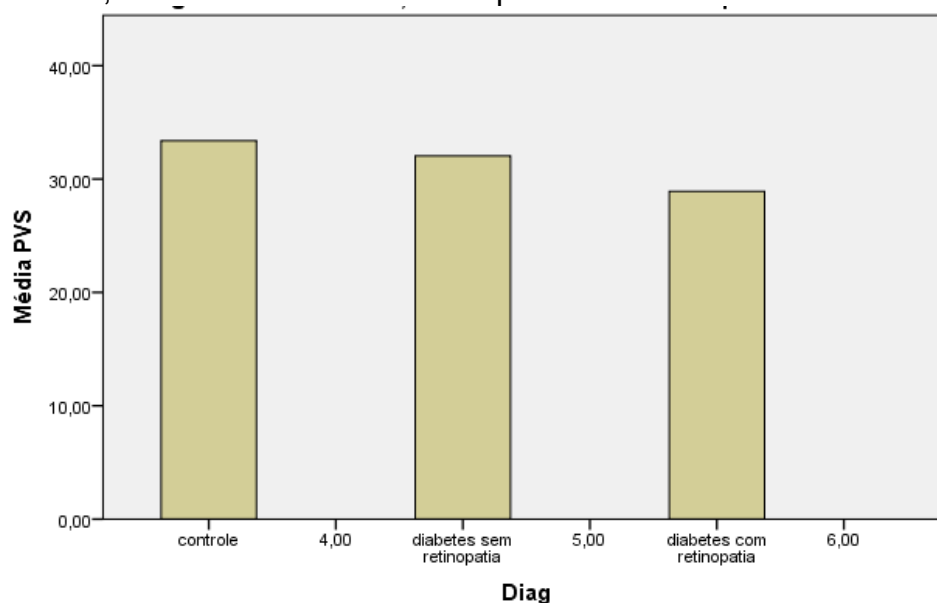
Figura 6: Médias do IP das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia



Médias: controle= $1,79 \pm 0,47$ sem retinopatia= $1,87 \pm 0,51$ com retinopatia= $2,14 \pm 0,63$
 Não houve diferença estatisticamente significativa comparando os três grupos de gestantes

Fonte: A autora.

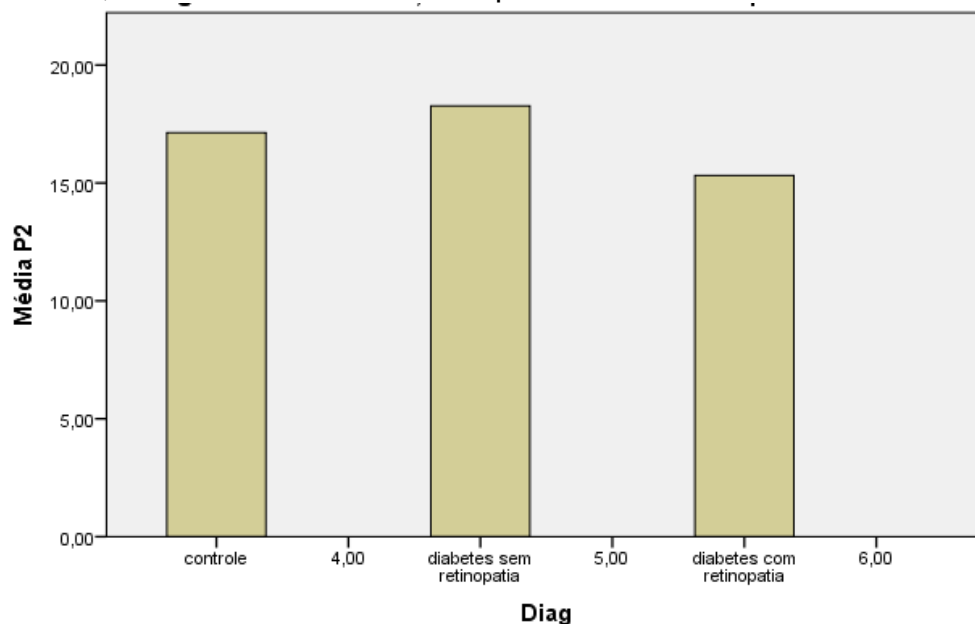
Figura 7: Médias do PVS das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia



Médias(cm/s): controle= $33,36 \pm 8,93$ sem retinopatia= $32,03 \pm 10,06$ com retinopatia= $28,91 \pm 8,31$
 Não houve diferença estatisticamente significativa comparando os três grupos de gestantes

Fonte: A autora.

Figura 8: Médias do P2 das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia

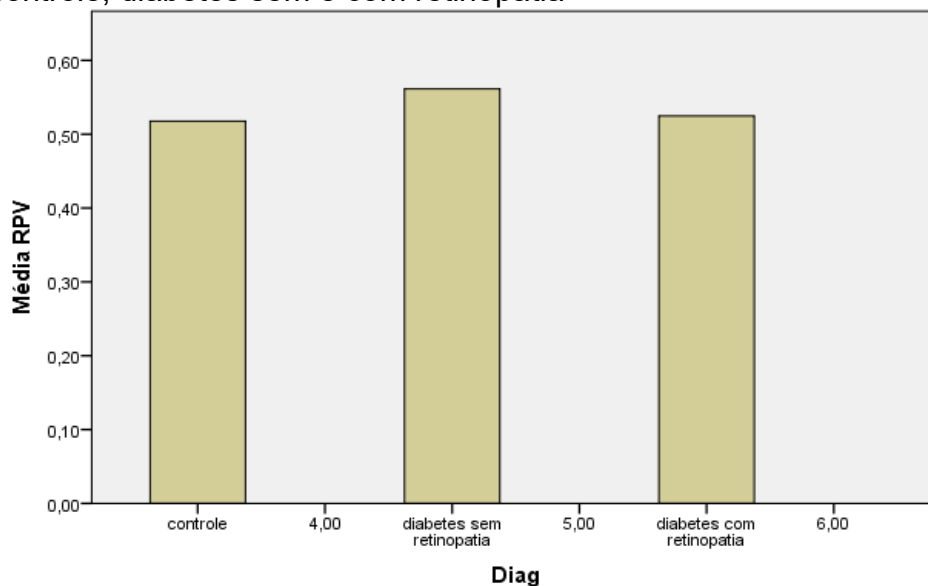


Médias(cm/s): controle=17,13±6,0 sem retinopatia=18,26±7,60 com retinopatia=15,32±6,48

Não houve diferença estatisticamente significativa comparando os três grupos de gestantes

Fonte: A autora.

Figura 9: Médias do RPV das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia

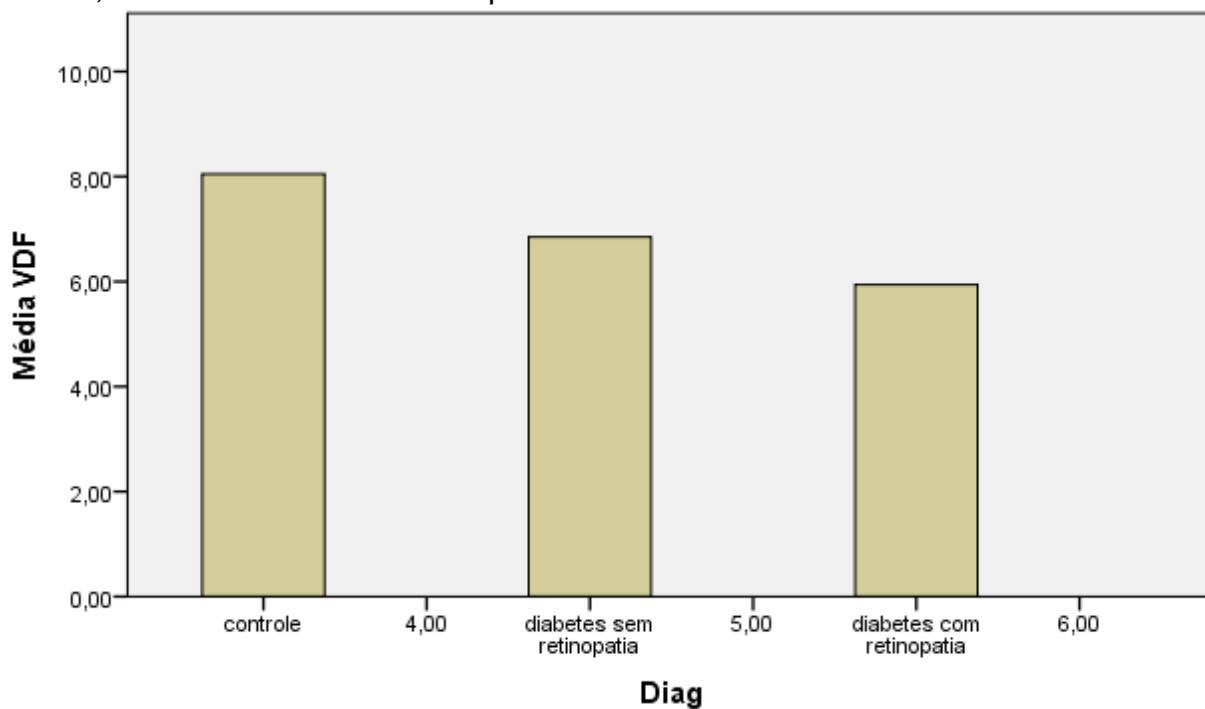


Médias: controle=0,51±0,11 sem retinopatia=0,56±0,12 com retinopatia=0,52±0,15

Não houve diferença estatisticamente significativa comparando os três grupos de gestantes

Fonte: A autora.

Figura 10: Médias das VDF das artérias oftálmicas nos três grupos de gestantes: controle, diabetes sem e com retinopatia



Médias(cm/s): controle=8,04±4,15 sem retinopatia=6,85±3,23 com retinopatia=5,94±3,64

Houve diferença estatisticamente significativa comparando o grupo controle com grupo de diabetes com retinopatia

Não houve diferença estatisticamente significativa comparando o grupo de diabetes sem retinopatia com grupo controle e grupo com retinopatia

Fonte: A autora.

7 DISCUSSÃO

A retinopatia diabética, no grupo de gestantes portadoras de DM pré-gestacional, foi capaz de modificar o padrão hemodinâmico da artéria oftálmica, principal vaso sanguíneo nutridor do sistema orbital humano. Esta constatação foi possível por meio do emprego do método Doppler, com identificação de sinais de aumento do índice de resistência e reduções significantes na velocidade diastólica final desta artéria, representando achado relevante no diagnóstico precoce e manejo das doenças retinianas durante o período gestacional de pacientes diabéticas. O grupo de gestantes com DM, sem RD, não apresentaram modificações significantes dos índices Doppler quando comparadas com o grupo controle.

É descrito na literatura a presença de alterações hemodinâmicas nos vasos do globo ocular em pacientes diabéticos de ambos os sexos e fora da gestação. O metabolismo alterado que ocorre no diabetes mellitus resulta em modificações vasculares que comprometem, entre outros, os vasos orbitais. Conseqüentemente, estas alterações desempenham papel fundamental na patogênese da retinopatia diabética, sendo esta a complicação vascular mais específica relacionada à duração da doença (PAUK-DOMAŃSKA; WALASIK-SZEMPLIŃSKA, 2014). As alterações que ocorrem na microcirculação retiniana de pacientes com DM podem ser evidenciadas por meio do estudo Doppler, tanto das artérias de pequeno calibre: central da retina e ciliares, quanto em artéria de maior calibre: artéria oftálmica, que representa a artéria tronco dos vasos orbitais (DINIZ et al., 2004). A hiperglicemia sustentada no DM descompensado, bem como sua magnitude, está fortemente correlacionada à extensão e velocidade de progressão da doença microvascular que compromete os vasos retinianos. Estes vasos, cujas células endoteliais não são capazes de realizar adequado transporte de glicose, quando expostos a hiperglicemia extracelular, estão também mais expostos às alterações funcionais e anatômicas, como espessamento da membrana basal capilar, perda de pericitos capilares e formação de microaneurismas (AGUIAR; VILLELA; BOUSKELA, 2007). Conseqüentemente, as alterações endoteliais frente à hiperglicemia desempenham papel fundamental na patogênese da retinopatia diabética e sua deterioração

durante a gravidez e até o primeiro ano após o parto é bem estabelecida em mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional (OMORI et al., 1994.; RASMUSSEN et al., 2010). Isto reforça nossa hipótese de necessidade de identificação da retinopatia diabética precocemente e melhor entendimento da hemodinâmica arterial ao longo do período grávido-puerperal (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 2000; FONG et al., 2004).

Goebel et al. (1995) foram os primeiros a demonstrarem uma alta sensibilidade do método Doppler para o monitoramento de alterações hemodinâmicas na presença de retinopatia diabética. Entretanto, alguns autores têm demonstrado resultados contraditórios quanto aos resultados de índices Doppler das artérias orbitais de pacientes portadores de DM1 e DM2 (ARAI et al., 1998; GOEBEL et al., 1995; KARAMI et al., 2012; MacKINNON et al., 2000; MENG et al., 2014). Uma das limitações encontradas na comparação dos achados é que muitas vezes as populações estudadas são heterogêneas (KARAMI et al., 2012).

Na literatura encontramos três artigos que descrevem o comportamento dos vasos orbitais, especialmente, da artéria oftálmica, em gestantes com diabetes mellitus (ANJOS et al., 2012; HATA et al., 2000; MONETA-WIELGOS et al., 2014), entretanto, não identificamos estudos sobre o padrão hemodinâmico das artérias orbitais em gestantes com retinopatia.

No atual estudo verificou-se que o IR da artéria oftálmica foi significativamente maior no grupo de diabéticas com retinopatia quando comparado ao grupo controle. Embora não tenhamos como comparar este resultado com estudos da literatura, alguns autores demonstraram que fora do período gestacional o IR é um dos melhores parâmetros de avaliação da impedância nos vasos orbitais de pacientes com retinopatia diabética (ARAI et al., 1998). É possível que a elevação deste índice resulte da combinação do aumento da rigidez e da elevação da resistência periférica vascular e que o aumento anteceda as lesões da retinopatia (TAMAKI et al., 1993). Assim, estudos realizados fora da gravidez, demonstraram que reduções nos espaços luminiais internos da artéria oftálmica contribuem para aumentar a resistência vascular em pacientes com lesões da retinopatia diabética (MacKINNON et al., 2000; GRACNER, 2004). O aumento da glicemia também tem

sido correlacionado com a elevação do IR (RASMUSSEN et al., 2010). O IR é uma medida indireta da resistência ao fluxo sanguíneo que pode ser usada para avaliar o dano vascular. Arai et al. (1998) enfatizaram que o IR é um parâmetro mais sensível para prever a intensidade da retinopatia diabética do que as medidas de velocidade de fluxo nesses vasos, que maior resistência pode ocorrer antes da retinopatia.

No atual estudo ao comparar o PVS da artéria oftálmica entre os grupos de gestantes, não encontramos diferenças estatisticamente significantes. Nossos achados são semelhantes aos de outros autores que estudaram o comportamento do PVS da artéria oftálmica de pacientes não gestantes diabéticos com retinopatia (GOEBEL et al., 1995; KARAMI et al., 2012; MacKINNON et al., 2000; SOOD et al., 2013). A VDF foi significativamente menor no grupo de gestantes com retinopatia. A diminuição na VDF representa um aumento na resistência vascular distal (FRIEDMAN et al., 1995), decorrente de alterações, como rarefação capilar, adesão leucocitária e aumento da viscosidade sanguínea que ocorrem no DM. Este aumento na resistência vascular compromete ainda mais a oxigenação e nutrição do tecido ocular e pode contribuir para a ocorrência de neovascularização piorando o fluxo sanguíneo vascular (DIMITROVA et al., 2001). Fora do período gestacional, alguns trabalhos também descreveram queda da VDF no grupo com retinopatia em relação ao grupo controle (ARAI et al., 1998; DIMITROVA et al., 2001; GRACNER, 2004; MENG et al., 2014).

Não foram encontradas diferenças significantes nos índices IP, P2 e RPV entre os três grupos estudados. Estudos da artéria oftálmica em pacientes com DM (HANAFI; FARAHI; MASOUDRAD, 2016; KARAMI et al., 2012) apresentaram valores significativamente elevados de IP em vigência da retinopatia diabética comparado ao grupo não diabéticos. Vale ressaltar que no atual estudo observou-se uma tendência de maiores valores de IP no grupo de gestantes com retinopatia quando comparados com os outros grupos, conforme descrito na literatura, entretanto, não foi possível demonstrar diferenças estatisticamente significantes, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes estudadas com retinopatia. Além disso, na amostra atual somente três casos foram diagnosticados como

retinopatia diabética proliferativa, onde há maior neovascularização retiniana e modificações hemodinâmicas no território orbital.

Pauk-Domańska e Walasik-Szemplińska (2014) sugerem que os resultados conflitantes, encontrados fora da gestação, possam ser consequência da avaliação de alterações vasculares em vários estágios de diabetes e critérios não uniformes de seleção de pacientes, como tipo de diabetes, duração e estágio da retinopatia. Outros autores tentam explicar essas diferenças de resultados, em parte pelas diferentes técnicas e locais de mensuração, diferenças nas características dos pacientes e definições de RD (KARAMI et al., 2012). Outra interpretação para muitos resultados diferentes foi a variabilidade demográfica dos pacientes, os problemas metodológicos relatados nas medidas destes estudos e sua subsequente análise. Em adição, análise estatística nem sempre é ideal com o estudo contemplando um pequeno número de pacientes, o que causa um viés de interpretação (KARAMI et al., 2012).

Um dos dados importantes na interpretação dos achados dopplervelocimétricos da artéria oftálmica no atual estudo é que nenhuma paciente estava sob uso de medicações vasoativas e não desenvolveram hipertensão ao longo do pré-natal. Portanto, não tivemos o viés da ação dos anti-hipertensivos na amostra estudada. Em relação às limitações, podemos ressaltar a não descrição do comportamento hemodinâmico ao Doppler das outras artérias da circulação orbital como a artéria central da retina e ciliares posteriores, o que pode ser interessante para correlacionarmos os achados como um todo. Porém, optamos por analisar o vaso tronco do sistema orbital, a artéria oftálmica, para entendermos se as alterações terminais na região da retina seriam suficientes para modificar o padrão Doppler deste vaso. Outro ponto importante a ser discutido é, que as diferenças encontradas entre as médias da idade gestacional e idade materna entre os grupos, provavelmente não interferiram nos resultados do atual estudo, já que se trata de uma população jovem e a literatura reforça que não há modificações significantes dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica ao longo dos trimestres gestacionais (CARNEIRO et al., 2008).

Diante da escassez de estudos na literatura, tornam-se limitadas as comparações com os achados deste estudo, embora existam trabalhos realizados em pacientes com diabetes fora do período gestacional. O conhecimento das alterações que ocorrem no padrão Doppler da artéria oftálmica, tanto fora da gravidez quanto durante o pré-natal, pode auxiliar no diagnóstico precoce da retinopatia, possibilitando tanto um aconselhamento preconceitual, como um tratamento adequado em um momento oportuno. Portanto serão necessários novos estudos no sentido de confirmar estas observações.

8 CONCLUSÃO

A velocidade diastólica final da artéria oftálmica foi significativamente menor e o índice de resistência vascular significativamente maior no grupo de gestantes com Diabetes Mellitus pré-gestacional com retinopatia, quando comparadas com o grupo controle, demonstrando que as lesões vasculares retinianas interferiram na impedância de deslocamento do sangue neste território provavelmente em decorrência da isquemia, trombose e neovascularização retiniana.

A ausência de retinopatia diabética mantém a impedância e a morfologia da onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica, portanto, não foi possível identificar modificações nos índices dopplervelocimétricos entre as gestantes diabéticas com e sem retinopatia.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, L. G.; VILLELA, N. R.; BOUSKELA, E. A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 204-211, 2007.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes, 2011. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, n. 1, p. S11-61, 2011.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes, 2016. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 39, Suppl. 1, p. S4-5, Jan. 2016. <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes, 2017. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 40, Suppl. 1, p. S1-131, 2017.
- ANJOS, G. de F. R. dos et al. [Study of ophthalmic artery hemodynamic pattern in pregnant women with gestational diabetes mellitus]. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. 473-477, 2012.
- ARAI, T. et al. Ocular arterial flow hemodynamics in patients with diabetes mellitus. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 17, p. 675-681, 1998. <https://doi.org/10.7863/jum.1998.17.11.675>.
- ASHTON, N. Pathogenesis of diabetic retinopathy. In: LITTLE, H. L. et al. (Ed.). **Diabetic Retinopathy**. New York: Thieme-Stratton, 1983. p. 85-106.
- BASTURK, T. et al. Evaluation of resistive index by color Doppler imaging of orbital arteries in type II diabetes mellitus patients with microalbuminuria. **Renal failure**, New York, v. 34, n. 6, p. 708-712, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5. ed. Brasília, DF, 2012. (Série A. Normas e manuais técnicos).
- CAIRD, F. I.; PIRIE, A.; RAMSELL, T. G. **Diabetes and the Eye**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1968.
- CARNEIRO, R. S. et al. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, New York, v. 100, n. 3, p. 211-215, Mar. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.028>.

CERRI, G. G.; MOLNAR, L. J.; VEZOZZO, D. C. P. **Doppler**. São Paulo: Sarvier, 1996.

COGAN, D. G.; TOUSSAINT, D.; KUWABARA, T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic Retinopathy. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 66, p. 366-378, Sept. 1961. <https://doi.org/10.1001/archophth.1961.00960010368014>.

COUSTAN, D. R. Gestational diabetes. In: NATIONAL INSTITUTES OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. **Diabetes in America**. 2nd ed. Bethesda, 1995. p. 703-717. (NIH Publicação n. 95-1468).

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. **Kidney International**, New York, v. 47, n. 6, p. 1703-1720, 1995. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.236>.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 23, n. 8, p. 1084-1091, Aug. 2000. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1084>.

DIMITROVA, G. et al. Choroidal circulation in diabetic patients. **Eye (London)**, London, v. 15, p. 602-607, 2001.

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. 287-290, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842004000400013>.

DINIZ, A. L. D. et al. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 168-173, 2005.

DINIZ, A. L. D. et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pré-eclampsia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, New York, v. 100, n. 3, p. 216-220, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.013>.

DORNHORST, A. et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 9, n. 9, p. 820-825, 1992. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01900.x>.

ENGERMAN, R. L. Pathogenesis of diabetic retinopathy. **Diabetes**, Alexandria, v. 38, n. 10, p. 1203-1206, Oct. 1989. <https://doi.org/10.2337/diab.38.10.1203>.

ERICKSON, S. J. et al. Color doppler flow imaging of normal and abnormal orbit. **Radiology**, Wiscosin, v. 173, n. 2, p. 511-516, Nov. 1989.

FONG, D. S. et al. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, n. 10, p. 2540-2553, Oct. 2004. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2540>.

FONG, D. S. et al. Diabetic Retinopathy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, Suppl. 1, p. S99-S102, Jan. 2003. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S99>.

FRIEDMAN, E. et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, Rochester, v. 102, n. 4, p. 640-646, Apr. 1995. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)30974-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30974-8).

GOEBEL, W. et al. Color Doppler imaging: a new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, St. Louis, v. 36, n. 5, p. 864-870, Apr. 1995.

GRACNER, T. Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging in diabetic retinopathy. **Ophthalmologica**, Basel, v. 218, n. 4, p. 237-242, July/Aug. 2004. <https://doi.org/10.1159/000078613>.

GUTHOFF, R. F. et al. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 109, p. 532-536. Apr. 1991. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080040100037>.

GUVEN, D.; OZDEMIR, H.; HASANREISOGLU, B. Hemodynamic alteration in diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, Rochester, v. 103, p. 1245-1249, 1996. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30514-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30514-9).

HANAFI, M. G.; FARAH, F.; MASOUDRAD, M. Evaluation the index of ophthalmic arteries in diabetic patients with retinopathy compared to diabetic patients without retinopathy using color Doppler ultrasound. **International Journal of Medical Research & Health Sciences**, [India], v. 5, n. 12, p. 287-291, 2016.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, May 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.

HATA, T. et al. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in type 1 diabetes during pregnancy. **Human Reproduction**, Oxford, v. 15, n. 1, p. 222-223, 2000. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.1.222>.

HAYREH, S. S.; DASS, R. The ophthalmic artery: intra-orbital and intra-canalicular course. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 46, p. 165-185, 1962. <https://doi.org/10.1136/bjo.46.3.165>.

HENKIND, P. Ocular neovascularization. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 85, n. 3, p. 287-301, Mar. 1978. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)77719-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)77719-0).

HOD, M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. **International Federation of Gynecology and Obstetrics**, [New York], v. 131, Suppl. 3, p. S173-211, Oct. 2015.

INO-UE, M.; AZUMI, A., YAMAMOTO, M. Ophthalmic artery blood flow velocity changes in diabetic patients as a manifestation of macroangiopathy. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Hvidovre, v. 78, n. 2, p. 173-176, Apr. 2000.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 7th ed. Brussels, 2015. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org>>. Acesso em: 25 set. 2017.

JOVANOVIC, L.; PETERSON, C. M. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. **Diabetes**, [New York], v. 34, suppl. 2, p. 21-23, June 1985.

KARAMI, M. et al. Orbital Doppler Evaluation of Blood Flow Velocities in Patients with Diabetic Retinopathy. **The Review of Diabetic Studies: RDS**, v. 9, n. 2-3, p. 104-111, Summer/Fall 2012. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.104>.

KLEIN, R. et al. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 115, p. 351-356, 1997. <https://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150353007>.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E. K. Epidemiology of eye disease in diabetes. In: FLYNN JR., H. W.; SMIDDY, W. E. (Ed.). **Diabetes and ocular Disease: past, present, and future therapies**. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2000. p. 19-61.

LAPOLLA, A. et al. Pregnancy does not induce or worsen retinal and peripheral nerve dysfunction in insulin-dependent diabetic women. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 12, n. 2, p. 74-80, 1998.

LAWRENCE, J. M. et al. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 31, n. 5, p. 899-904, 2008. <https://doi.org/10.2337/dc07-2345>.

LIEB, W. E. et al. Color doppler imaging of the eye and orbit. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 109, n. 4, p. 527-531, Apr. 1991. <https://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080040095036>.

MACKENZIE, F. et al. Doppler sonographic studies on the ophthalmic and central retinal arteries in the gravid woman. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 14, n. 9, p. 643-652, 1995. <https://doi.org/10.7863/jum.1995.14.9.643>.

MackINNON, J. R. et al. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Oxford, v. 78, n. 4, p. 386-389, Aug. 2000. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078004386.x>.

MENDIVIL, A.; CUARTERO, V.; MENDIVIL, M. P. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. **BJO: British journal of ophthalmology**, London, v. 79, n. 5, p. 413-416, May 1995.

MENG, N. et al. Color Doppler Imaging Analysis of Retrobulbar Blood Flow Velocities in Diabetic Patients Without or With Retinopathy: A Meta-analysis. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 33, p. 1381-1389, 2014. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.8.1381>.

METZGER, B. E. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, n. 3, p. 676-682, Mar. 2010. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>.

MILECH, A. et al. Classificação etiológica. In: _____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. Organizado por José Egídio Paulo de Oliveira e Sérgio Vencio. São Paulo: A.C.Farmacêutica, 2016. p. 7-10. Parte 1: Princípios básicos, avaliação e diagnóstico do Diabetes Mellitus.

MONETA-WIELGOS, J. et al. Doppler flow parameters in orbital arteries in gestational diabetes mellitus patients. **Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine**, Boca Raton, v. 27, n. 10, p. 1075-1077, July 2014. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.847916>.

MURPHY, R. P.; PATZ, A. The natural history and management of non-proliferative diabetic retinopathy. In: LITTLE, H. L. et al. (Ed.). **Diabetic Retinopathy**. New York: Thieme-Stratton, 1983. p. 225-241.

NAKATSUKA, M. et al. Effect of a nitric on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 309-313, 2002. <https://doi.org/10.7863/jum.2002.21.3.309>.

NEGRATO, C. A. et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. **Diabetology & metabolic syndrome**, [London], v. 24, n. 2, p. 27, Apr. 2010.

NEMETH, J. et al. Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 30, n. 6, p. 332-335, 2002. <https://doi.org/10.1002/jcu.10079>.

NOVER, A. **O fundo de olho**: técnica de exploração e achados característicos. São Paulo: Manolo, 1981.

OHNO, Y. et al. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 94, n. 3, p. 361-363, 1999.

OLIVEIRA, C. A. et al. Doppler velocimetry of the ophthalmic in normal pregnancy: reference values. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 5, p. 563-569, May 2009. <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.5.563>.

OMORI, Y. et al. Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 24, p. S273-S278, Oct. 1994. Supplement. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(94\)90261-5](https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90261-5).

PALMER, R. M.; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, London, v. 327, p. 524-526, 1987. <https://doi.org/10.1038/327524a0>.

PAUK-DOMAŃSKA, M.; WALASIK-SZEMPLIŃSKA, D. Color Doppler imaging of the retrobulbar vessels in diabetic retinopathy. **Journal of Ultrasonography**, Warszawa, v. 14, n. 56, p. 28-35, Mar. 2014. <https://doi.org/10.15557/JoU.2014.0003>.

PHELPS, R. L. et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 104, n. 12, p. 1806-1810, 1986. <https://doi.org/10.1001/archophth.1986.01050240080044>.

PIMENTEL, P.; RISTOW, A. V.; ARAÚJO, W. B. **Eco-Doppler das artérias carótidas e vertebrais**. Rio de Janeiro: Revinter, 1993.

RASMUSSEN, K. L. et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 53, n. 6, p. 1076-1083, June 2010. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1697-9>.

SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares das complicações crônicas do Diabetes Mellito (DM). In: SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 831-840.

SANTANA, R. M. et al. Dopplervelocimetria em obstetrícia. In: UNIFESP. Escola Paulista de Medicina. **Obstetrícia**: guias de medicina ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Manole, 2003. p. 401-409.

SENN, B. C et al. Reproducibility of color Doppler imaging in orbital vessels. **German Journal of Ophthalmology**, Berlin, v. 5, n. 6, p. 386-391, 1997.

SHETH, B. P. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? An update. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 270-273, 2008. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0048-4>.

SOLOMON, S. D. et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 40, n. 3, p. 412-418, Mar. 2017a. <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>.

SOLOMON, S. D. et al. Erratum. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:412-418. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 40, n. 9, p. 1285, Sept. 2017b. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2017/07/10/dc17-er09.full-text.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2017.

SOOD, S. et al. Correlation of progression of diabetic retinopathy with the alterations in retrobulbar circulation. **Nepalese journal of ophthalmology**: a biannual peer-reviewed academic journal of the Nepal Ophthalmic Society, Kathmandu, v. 5, n. 2, p. 147-153, July/Dec. 2013.

TAMAKI, Y. et al. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. **Japanese Journal of Ophthalmology**, Tokyo, v. 37, n. 4, p. 385-392, 1993.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada: **“Dopplervelocimetria da artéria oftálmica em gestantes com Diabetes Mellitus pré-gestacional**, sob a responsabilidade de Gizeli de Fátima Ribeiro dos Anjos, Prof^a Dr^a Angélica Lemos Debs Diniz e Sandra Regina Xavier Santos.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a circulação sanguínea em um vaso (artéria oftálmica) que nutre o olho da pessoa, através de ultrassonografia, para avaliar se em gestantes com diabetes pré-gestacional pode ocorrer piora dessa circulação. Não causa dor ou lesões a você ou ao feto.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Gizeli de Fátima Ribeiro dos Anjos, no ambulatório de pré-natal de alto e baixo risco do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de maio e 2015 a junho de 2017.

Na sua participação a senhora, no mesmo dia da consulta de pré-natal e em um único momento, será submetida à ultrassonografia obstétrica convencional para avaliar o crescimento e bem-estar fetal e a seguir será realizado um ultrassom com Doppler da artéria oftálmica (para atingir o objetivo da pesquisa), em uma sala de Ultrassonografia dentro do ambulatório de pré-natal. O exame de Doppler será realizado com a senhora 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. O ultrassom obstétrico convencional será realizado com o propósito de avaliar o crescimento e bem-estar fetal. Após a realização do ultrassom, se houver alguma alteração a gestante será encaminhada ao pronto socorro de obstetrícia do HC da UFU

Em nenhum momento você será identificada. Os resultados da pesquisa serão divulgados e enviado aos participantes e ao HC da UFU através de publicação em revistas especializada. Ainda sim sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto ou ganho financeiro por participar desta pesquisa, mas será indenizado caso sobrevenha algum dano decorrente da participação da pesquisa

O risco que pode ser identificado é a quebra do sigilo quanto à identidade das mães arroladas no estudo. Nesse intuito as pessoas que terão acesso aos prontuários se comprometem a identificar as pacientes participantes apenas por números, e a manter o sigilo absoluto sobre a identidade das pacientes, bem como as informações obtidas. Além disso, os riscos dos procedimentos consistem em haver alguma irritação nos olhos se houver abertura inadvertida da pálpebra durante o exame. Se isso ocorrer, interromperemos a coleta imediatamente e procederemos a lavagem do olho com soro fisiológico até a remoção completa do gel.

Os benefícios serão analisar o comportamento vascular na região da retina (circulação do olho) das pacientes gestantes com diabetes pré-gestacional além de avaliar a circulação cerebral.

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 diabetes pré-gestacional.

Os resultados da pesquisa serão divulgados e enviado aos participantes e ao HC da UFU através de publicação em revistas especializada.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

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

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá entrar em contato com a pesquisadora Gizeli de Fátima Ribeiro dos Anjos, Angélica Lemos Debs Diniz ou Sandra Regina Xavier Santos no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Uberlândia, à Av Pará 1720, Campus Umuarama, telefone (34) 3218-2252. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – Universidade Federal de Uberlândia; à Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100 : fone: (34)3239 -4131.

Uberlândia, ____ de _____ de -----

Angélica Lemos Debs Diniz

Gizeli de Fátima Ribeiro dos Anjos

Sandra Regina Xavier Santos

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

APÊNDICE B – Tabela geral da idade materna, gestacional, tipo de retinopatia e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes diabéticas pré-gestacional com retinopatia

Paciente	Idade Materna	IG sem.	Tipo de Diabetes	Tipo de Retinopatia Diabética	Índices doppler da artéria oftálmica					
					IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	25	28	1	RDNP leve	0.81	1.97	25.0	16.2	0.64	4.2
2	34	28.4	1	RDP	0.83	2.01	25.9	13.9	0.53	4.5
3	28	27	1	RDNP leve	0.92	3.46	31.5	11.6	0.36	9.0
4	27	27.5	1	RDNP leve	0.79	1.91	20.0	9.2	0.46	3.4
5	45	30	1	RDP	0.78	1.73	37.2	19.72	0.53	6.6
6	27	33.0	1	RDP	0.74	1.69	22.8	16.54	0.73	5.8
7	34	28.5	1	RDNP leve	0.76	1.85	32.6	18.8	0.57	7.1
8	39	33	2	RDNP leve	0.66	1.38	46.5	30.35	0.65	15.9
9	34	26	2	RDNP leve	0.84	2.37	22.5	5.84	0.25	3.8
10	41	27.6	2	RDNP leve	0.84	1.9	36.7	19.3	0.52	5.6
11	26	27	2	RDNP leve	0.91	3.35	28.1	9	0.32	2.5
12	43	29.6	2	RDNP leve	0.83	2.15	18.1	13.4	0.74	3.0

RDNP = retinopatia diabética não proliferativa

RDP = retinopatia diabética proliferativa

APÊNDICE C – Tabela geral da idade materna, gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes do grupo controle

Paciente	Idade Materna	IG sem	Índices doppler da artéria oftálmica de gestantes do grupo controle					
			IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	26	37	0.86	2.34	28.40	14.78	0.52	4.15
2	25	37.5	0.70	0.72	28.40	13.93	0.49	10.13
3	17	34	0.69	1.34	31.68	9.57	0.30	9.57
4	21	31	0.77	1.88	32.22	7.31	0.23	7.31
5	32	27	0.62	1.07	22.58	13.78	0.61	8.30
6	27	36	0.70	1.53	35.67	16.74	0.47	9.76
7	16	32	0.79	2.09	41.45	17.54	0.42	8.50
8	29	33	0.73	1.47	25.24	13.79	0.55	6.48
9	37	32	0.80	2.04	31.62	17.80	0.56	6.38
10	35	31	0.82	0.97	30.06	18.27	0.61	6.31
11	21	35	0.76	1.32	29.89	14.95	0.50	8.14
12	19	34	0.86	2.12	43.84	18.33	0.42	4.78
13	25	36	0.78	1.86	36.40	14.35	0.39	7.97
14	22	38	0.67	1.29	50.48	27.90	0.55	13.29
15	27	33	0.75	1.48	39.30	19.80	0.50	10.80
16	35	33	0.74	1.57	29.89	12.12	0.41	7.80
17	24	39	0.71	1.54	28.06	16.27	0.58	7.97
18	24	34	0.54	0.84	66.56	36.63	0.55	30.29
19	18	32	0.77	1.97	35.48	18.33	0.52	4.28
20	31	30	0.81	2.26	38.26	18.33	0.48	7.17
21	20	27	0.71	1.46	40.12	19.13	0.48	11.16
22	24	37	0.64	1.13	41.94	19.66	0.47	14.16
23	20	34	0.86	2.60	28.89	13.95	0.48	3.99
24	18	33	0.71	1.66	29.45	16.21	0.55	4.52
25	16	34	0.73	1.61	42.18	11.29	0.27	11.29
26	34	39	0.84	1.98	17.10	10.79	0.63	2.49
27	26	36	0.78	1.91	32.95	13.82	0.42	7.17
28	26	37	0.74	1.56	23.75	16.44	0.69	3.82
29	23	34	0.82	2.11	30.06	15.11	0.50	5.31
30	29	36	0.61	1.05	31.09	23.32	0.75	10.96
31	24	36	0.72	1.60	22.92	10.30	0.45	5.48
32	17	36	0.81	2.23	25.08	8.14	0.32	4.82
33	28	35	0.83	1.36	30.20	14.32	0.47	5.30
34	25	28	0.69	1.30	32.15	18.86	0.59	8.77
35	22	31	0.86	2.34	18.77	7.47	0.40	2.66

36	22	33	0.75	1.49	38.19	21.92	0.57	8.61
37	19	40	0.81	2.11	20.25	9.98	0.49	3.82
38	20	38.3	0.72	1.47	31.7	23.6	0.74	8.97
39	25	40.1	0.77	1.87	32.7	19.93	0.61	7.6
40	37	41	0.73	1.66	31.33	19.1	0.61	8.47
41	18	41	0.74	1.99	23.58	10.3	0.74	6.14
42	20	40.5	0.76	2.16	35.9	16.5	0.46	8.78
43	23	40.5	0.82	2.36	30.4	16.1	0.53	5.48
44	15	39.5	0.8	2.12	31.39	10.73	0.34	5.98
45	22	39.5	0.78	2.6	33.05	12.79	0.38	7.14
46	27	40.5	0.81	2.38	31.22	14.6	0.46	5.98
47	32	40.5	0.78	2.19	53.19	31.88	0.59	11.56
48	31	41	0.61	1.21	33.54	20.26	0.6	12.95
49	29	39.5	0.77	1.86	50.31	30.86	0.61	11.74
50	18	39.5	0.79	2.21	22.42	12.13	0.54	4.82
51	27	39	0.7	2.22	28.51	11.86	0.41	6.21
52	18	40	0.75	0.75	44.89	24.28	0.54	19.17
53	28	40	0.78	1.75	43.18	29.56	0.68	9.63
54	28	40.5	0.79	1.93	41.7	24.84	0.59	8.75
55	28	40	0.78	2.01	29.06	17.9	0.62	6.28
56	24	40.5	0.79	2.19	35.34	18.07	0.511	7.44
57	18	40	0.78	1.74	27.4	15.94	0.58	12.33
58	32	40	0.8	1.93	30.72	22.42	0.73	6.14
59	32	39.5	0.8	1.93	32.42	23.65	0.73	6.64
60	25	39.5	0.85	3.04	28.23	10.63	0.37	4.32
61	38	40	0.79	2.06	28.73	15.26	0.53	5.98
62	18	40.5	0.75	1.78	27.4	14.78	0.54	6.81
63	19	29	0.83	2.28	53.80	21.12	0.39	7.97

APÊNDICE D – Tabela geral da idade materna e gestacional e dos índices dopplervelocimétricos da artéria oftálmica de gestantes diabéticas pré-gestacional sem retinopatia

Paciente	Idade materna	IG Sem.	Tipo diabetes	Índices doppler da artéria oftálmica					
				IR	IP	PVS	P2	RPV	VDF
1	38	35.0	1	0.76	1.7	29.2	19.4	0.66	7.0
2	32	29.7	1	0.8	2.19	22.5	10.9	0.48	4.4
3	33	33	1	0.78	2.12	27.6	14.36	0.52	6.2
4	16	29	1	0.72	1.56	35.2	18.93	0.53	10.0
5	21	29	1	0.79	1.75	41.3	26.43	0.64	8.9
6	18	30.0	1	0.74	1.75	33.2	14.02	0.42	8.6
7	34	28.4	1	0.77	1.82	22.1	12.8	0.57	5.1
8	24	26.5	1	0.83	2.7	25.3	10.6	0.41	4.1
9	25	29.0	1	0.7	1.5	23.7	9.9	0.42	6.6
10	41	31	1	0.88	2.58	27.9	15.6	0.55	3.3
11	32	29	1	0.81	2.25	29.8	15.94	0.53	5.6
12	18	30.0	1	0.85	2.16	22.1	9.47	0.43	3.2
13	29	27	1	0.69	1.27	43.5	32.9	0.75	13.4
14	26	28	1	0,73	1.31	33,5	20,2	0.60	8,9
15	23	33	1	0.77	1.79	25.0	13.7	0.54	5.8
16	26	27.4	1	0.84	2.13	27.9	13.7	0.49	4.4
17	21	30.0	1	0.92	3.11	37.8	12.51	0.33	2.8
18	19	27.5	1	0.74	1.77	21.2	14.5	0.68	5.5
19	24	27	1	0.82	2.54	28.5	9.17	0.32	5.1
20	22	27	1	0.81	1.89	21.4	12.6	0.58	5.1
21	28	28.0	1	0.84	2.58	22.7	13.37	0.59	3.7
22	38	26.5	1	0.79	1.76	32.7	21.9	0.66	6.9
23	32	28	1	0.77	2.1	22.0	9.5	0.43	5.0
24	20	32.1	1	0.75	1.64	32.8	15.7	0.47	7.6
25	32	29.2	1	0.73	1.43	35.3	31.3	0.88	9.5
26	16	30	1	0.88	2.32	26.3	15.24	0.57	3.29
27	22	29	1	0.8	1.92	29.4	16.9	0.57	5.7

28	15	25.5	1	0.8	2.12	29.0	12.32	0.43	5.2
29	20	31	1	0.64	1.18	27.0	16.9	0.62	9.8
30	15	28.1	1	0.9	3.06	22.3	7.8	0.35	2.3
31	25	29	1	0.78	1.69	48.6	29	0.59	10.7
32	18	29.7	1	0.57	0.92	29.8	17.9	0.60	12.6
33	18	33	1	0.75	1.62	12.3	8.2	0.67	3.0
34	39	33	2	0.83	2.12	45.9	26.8	0.58	7.9
35	37	31.2	2	0.84	2.27	35.9	22.95	0.64	5.6
36	28	31.4	2	0.78	1.94	31.1	10.1	0.33	6.0
37	36	28	2	0.85	2.28	44.8	28.24	0.63	6.6
38	32	27	2	0.86	2.48	42.2	25.4	0.60	5.9
39	16	28.3	2	0.65	1.24	41.0	28.7	0.70	13.8
40	38	33.6	2	0.78	1.94	35.5	22.2	0.63	7.9
41	39	27	2	0.63	0.98	22.8	13.75	0.60	5.2
42	35	31.5	2	0.84	1.86	41.5	27.7	0.66	5.4
43	33	34.0	2	0.78	1.66	24.6	10.35	0.42	4.5
44	25	29.3	2	0.77	1.7	22.2	14.8	0.66	5.1
45	31	26.5	2	0.73	1.47	18.6	11.5	0.61	5.0
46	22	30.4	2	0.78	1.9	25.4	5.3	0.20	5.5
47	24	29	2	0.85	2.84	33.8	13.1	0.38	5.2
48	31	37.9	2	0.74	1.93	23.9	11.6	0.48	6.6
49	37	27	2	0.8	1.9	25.7	15.4	0.59	4.1
50	34	31	2	0.73	1.58	53.2	39.8	0.74	16.1
51	30	30.0	2	0.8	1.93	28.8	14.49	0.50	4.5
52	36	33.5	2	0.58	1.07	32.4	23.9	0.73	13.5
53	28	25	2	0.86	2.25	32.4	19.3	0.59	4.8
54	33	29.0	2	0.8	1.9	66.0	37.53	0.57	13.9
55	28	30.0	2	0.82	1.94	24.1	12.12	0.50	4.2
56	24	28	2	0.81	2.02	65.0	26	0.40	12.5
57	24	38.0	2	0.8	2.11	19.0	9.71	0.51	3.9
58	20	28.7	2	0.84	2	35.0	17.95	0.51	5.2
59	30	31	2	0.86	2.42	36.8	16.6	0.45	5.3

60	28	28	2	0.80	1.85	31.2	19.03	0.61	6.1
61	32	27.0	2	0.69	1.21	22.7	13.37	0.59	5.2
62	36	26.1	2	0.75	1.69	37.9	27.9	0.73	9.3
63	37	28.0	2	0.58	0.88	25.3	19.93	0.79	8.4
64	27	29	2	0.82	1.91	41.5	26.3	0.63	7.5
65	35	32.1	2	0.86	2.47	28.4	15.1	0.53	3.9
66	34	28	2	0.85	2.11	41.1	28.1	0.68	6.2
67	29	29.2	2	0.86	2.56	42.4	18.6	0.43	5.9
68	37	32.6	2	0.76	1.9	40.3	24.9	0.61	9.6
69	29	34.2	2	0.53	0.64	34.4	18.9	0.54	8.8
70	32	26	2	0.75	1.5	28.8	21	0.72	6.1
71	35	31.9	2	0.83	2.03	19.4	12.78	0.65	3.3
72	25	28	2	0.63	1.11	40.3	27.9	0.69	15.0
73	33	29.5	2	0.87	2.39	39.0	20.1	0.51	5.0
74	24	31.4	2	0.79	1.94	31.8	17.9	0.56	6.7
75	19	28.5	2	0.87	2.74	37.4	14.35	0.38	4.8
76	24	34	2	0.85	2.06	12.7	7.57	0.60	1.6
77	38	32.9	2	0.76	1.63	22.7	12.46	0.54	5.5
78	35	33.5	2	0.82	2.34	28.6	15.1	0.52	5.2
79	45	25.7	2	0.78	2.07	26.3	16.5	0.62	5.7
80	39	27	2	0.73	1.53	32.6	23.2	0.71	8.7
81	34	32	2	0.55	0.78	31.6	15.2	0.48	6.9
82	30	34.5	2	0.71	1.48	26.9	17.67	0.65	7.8
83	17	28.3	2	0.85	2.6	49.5	20.4	0.41	7.3
84	42	29	2	0.69	1.21	54.4	43.9	0.80	16.7
85	40	27	2	0.66	1.2	40.0	25.64	0.64	12.0

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES COM DIABETES MELLITUS PRÉ-GESTACIONAL

Pesquisador: ANGÉLICA LEMOS DEBZ DINIZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41005414.9.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.042.777

Data da Relatoria: 10/04/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo: O projeto de pesquisa "Dopplervelocimetria da Artéria Oftálmica em Gestantes com Diabetes Mellitus Pré-Gestacional", de acordo com seus autores propõe realizar um estudo observacional prospectivo, no qual serão analisados dois grupos de pacientes maiores de 18 anos; um composto por 124 gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional e o outro com 124 gestantes normais. Segundo os pesquisadores, a gestação é um fator de risco para progressão da retinopatia diabética. Vários estudos mostraram que existe uma maior taxa de progressão desta patologia em gestantes diabéticas, em relação a não gestantes diabéticas, mesmo naquelas pacientes que mantiveram um bom controle glicêmico e pressão arterial. Por esta razão, os pesquisadores destacam a importância de monitorar as alterações hemodinâmicas no território orbital, no intuito de entender corretamente a relação entre gestação e complicações do diabetes mellitus, principalmente no que se refere à retinopatia diabética; para deste modo, controlar as complicações as quais estão sujeitas as gestantes diabéticas. No entendimento que ainda não é claro o padrão de alteração identificável ao Doppler no grupo de gestantes diabéticas, os pesquisadores utilizarão a ultrassonografia com Doppler como método de diagnóstico para identificar as modificações nos padrões vasculares consequentes das disfunções endoteliais que

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.042.777

ocorrem na microcirculação em pacientes diabéticas. Os autores deste projeto estimam que com este estudo seja possível conhecer melhor as alterações dopplervelocimétricas das artérias oftálmicas em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional; consideram ainda que com isso será possível também avaliar a circulação do Sistema nervoso central (SNC) uma vez que a artéria oftálmica tem a mesma origem embriológica dos pequenos vasos do SNC.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores declararam que os objetivos do seu projeto são:

- a) Analisar se o diabetes mellitus pré-gestacional pode causar modificações hemodinâmicas no território orbital, demonstrado por meio da dopplervelocimetria das artérias oftálmicas maternas;
- b) Avaliar se há diferenças de padrões hemodinâmicos, demonstrado por meio do estudo Doppler das artérias oftálmicas, no território orbital materno, quando comparados dois grupos de gestantes com diabetes mellitus dos tipos 1 e 2;
- c) Comparar os índices dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas de gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional com um grupo de gestantes normais;
- d) Associar o tempo de diagnóstico do Diabetes mellitus com as possíveis modificações dos padrões de fluxo nas artérias oftálmicas, demonstrado por meio da dopplervelocimetria das artérias oftálmicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo os pesquisadores, a Dopplervelocimetria é um exame ultrassonográfico que avalia o fluxo sanguíneo dentro de vasos do corpo humano, e não causa dor ou lesão na paciente ou feto. Deste modo, o risco que pode ser identificado é a quebra do sigilo quanto à identidade das mães arroladas no estudo.

Nesse intuito as pessoas que terão acesso aos prontuários se comprometem a identificar as pacientes participantes apenas por números, e a manter o sigilo absoluto sobre a identidade das pacientes, bem como as informações obtidas.

Benefícios:

Segundo os pesquisadores a realização do estudo permitirá caracterizar os valores dopplervelocimétricos da artéria oftálmica em gestantes com diabetes mellitus pré-gestacional. Ainda consideram como benefício as participantes da pesquisa farão o exame convencional de ultrassonografia para análise da gestação e determinação do bem estar fetal.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cesp@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.042.777

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância social com objetivos adequadamente estabelecidos. A metodologia parece suficiente para atingir os objetivos deste projeto. Entretanto não encontramos suficiente clareza no plano de recrutamento dos possíveis participantes da pesquisa, perante os itens IV.1 e IV.2 da resolução CNS 466/12 e o item 3.4.1, número 8 da Norma Operacional 001/2013 CNS. Não encontramos no projeto argumento que justifique o número de participantes por grupo (124), ainda, no projeto em geral fala-se de dois grupos: o das gestantes com diabetes pré-gestacional e o das gestantes normais; entretanto nos objetivos propõe-se a comparação entre subgrupos dentro das pacientes com diabetes (pacientes com diabetes tipo I e tipo II), sem indicar nem justificar o número de participantes que serão avaliadas em cada subgrupo. Os pesquisadores incluem entre os benefícios para o participante da pesquisa a realização de um exame convencional de ultrassonografia para análise da gestação e determinação do bem estar fetal; entretanto, este exame deve ser considerado como a garantia de que a avaliação de riscos esta sendo levada em conta conforme o fundamento ético no item III.2.r na res. 466/12. Consideramos que deve-se explicitar no projeto e no TCLE que o participante será submetido a duas ultrassonografias uma para materializar os objetivos da pesquisa e outra para garantir que esta não teve nenhuma interferência no bem estar fetal. Ainda deve-se incluir no projeto e no TCLE as garantias de que os participantes terão algum tipo de acompanhamento após a realização das ultrassonografias. O parágrafo referente ao encerramento da pesquisa incluído no item 4.7 do projeto deve ser explicitado em item específico, conforme indicado na norma operacional 001/2013 CNS. Não encontramos no projeto nem no TCLE o indicativo do que será feito com os resultados da pesquisa, de se haverá algum tipo de divulgação e como esta será realizada. Não encontramos no projeto nem no TCLE referência explícita sobre o lugar onde serão realizadas as ultrassonografias e as circunstâncias em que as participantes da pesquisas se deslocaram para a realização do exame.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram encontrados na plataforma Brasil todos os documentos requeridos pela resolução CNS 466/2012. Entretanto, o TCLE não informa suficientemente sobre a participação dos sujeitos da pesquisa, sobre direitos e garantias e alguns parágrafos do texto não apresenta clareza suficiente.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.042.777

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências:

1.- ATENDEU.

2.- Porque 124 pacientes em cada grupo? Como obteve esse número?... Como será atingido o objetivo (b), os grupos a que se refere é de quantos participantes?... NÃO ATENDEU

3.- ATENDEU

4.- ATENDEU

5.- ATENDEU

6.- ATENDEU

7.- ATENDEU

8.- ATENDEU

9.- ATENDEU

10.- ATENDEU

**Permanece a pendência n° 2 acima.

Responder às pendências em um documento (WORD[.doc] ou .pdf) anexo e alterar no corpo do projeto os tópicos que forem diretamente impactados pelas respostas às pendências.

CASO O PESQUISADOR NÃO ANEXE ESTE DOCUMENTO COM O DETALHAMENTO DAS RESPOSTAS ÀS PENDÊNCIAS, O PROTOCOLO SERÁ DEVOLVIDO AO PESQUISADOR SEM TER SIDO ANALISADO PELO CEP E PERMANECERÁ COM PENDÊNCIAS.

O pesquisador tem prazo de 30 dias para responder à(s) pendência(s). Após este prazo o mesmo deverá submeter Novo PROTOCOLO de pesquisa para avaliação pelo sistema CEP/CONEP.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.042.777

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: o CEP/UFU informa que a recorrência de uma mesma pendência por três vezes acarretará na "NÃO APROVAÇÃO" do protocolo de pesquisa.

UBERLANDIA, 29 de Abril de 2015

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br