

PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA

DANIELE SPAREMBERGER OLIVEIRA

Avaliação da função endotelial de gestantes diabéticas através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da função endotelial de gestantes diabéticas através da dilatação
mediada por fluxo da artéria braquial**

DANIELE SPAREMBERGER OLIVEIRA

Projeto de Pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul com o propósito de avaliar a função endotelial de gestantes diabéticas através da aferição da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

Orientador: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Colaboradores: Edson Vieira da Cunha

Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Porto Alegre
2017

Ficha Catalográfica

O48 a Oliveira, Daniele Sparemberger

Avaliação da função endotelial de gestantes diabéticas através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial / Daniele Sparemberger Oliveira . – 2017.

87 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo.

Co-orientador: Prof. Dr. Edson Vieira da Cunha Filho.

1. Gravidez. 2. Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. 3. Disfunção endotelial. 4. Diabetes induzido pela gravidez. 5. Desfechos adversos na gravidez. I. Poli de Figueiredo, Carlos Eduardo. II. Vieira da Cunha Filho, Edson. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DANIELE SPAREMBERGER OLIVEIRA

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: 31 de março de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. João Alfredo Píffero Steibel

Prof. Dr. Wellington de Paula Martins

Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello

Prof. Dr. Giovani Gadonski (suplente)

Porto Alegre
2017

Dedico essa dissertação de mestrado a meus amigos e familiares cujo apoio e acompanhamento foram fundamentais nesta trajetória. Indiscutivelmente, foi um caminho longo e árduo, visto que havia muitas tarefas sobrepostas: a de médica residente do serviço de ginecologia e obstetrícia; a de namorada; a de amiga; a de irmã; a de filha; e a não menos importante, de nora.

Gostaria de dedicar principalmente a Jorge Gustavo Azpiroz Filho, que vivenciou diariamente cada dificuldade e noites mal dormidas, além de ter participado também de todas as conquistas, quem soube me dar apoio, estímulo e amor. Além de dedicar a meus pais, Magda Rejane Maicá Sparemberger e Cesar Augusto Oliveira, e à minha sogra, Valneide Luciane Azpiroz.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório de nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas, ao Hospital São Lucas, à Faculdade de Medicina e à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e, em especial, a meu orientador, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo.

Ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Lucas, em especial, ao colaborador Edson Vieira da Cunha Filho.

Aos alunos da Faculdade de Medicina e aos médicos residentes em ginecologia e obstetrícia que colaboraram com o estudo, em especial, a Eduardo Bencke e a Daniel Ricardo Sada Koller.

À equipe do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas.

Ao professor Mário Bernardes Wagner pelo auxílio e assessoria em estatística.

Aos pacientes do ambulatório de obstetrícia do Hospital São Lucas.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.
(CORALINA, 2015, p. 136)

RESUMO

Introdução: A diabetes gestacional é uma doença potencialmente lesiva à mãe e ao feto durante a gestação, está associada a maior risco de desenvolvimentos de síndrome hipertensivas na gestação, aumento de doenças cardiovasculares e desfechos adversos fetais como macrossomia e morte fetal. **Objetivos:** Analisar a função endotelial em gestações com e sem diabetes mellitus gestacional (DMG). **Métodos:** Estudo caso-controle que avaliou a função endotelial através da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, aferida através de um método ecográfico entre vinte e trinta e seis semanas de gestação, em pacientes com e sem DMG. A amostra foi calculada para detectar uma diferença de um desvio padrão na DMF, com poder de 90%, e erro alfa de 0,05. **Resultados:** Foram selecionadas trinta e seis (36) pacientes em cada grupo, as características clínicas e demográficas foram semelhantes nos dois grupos, apenas o *status* da glicose e o índice de massa corporal basal (IMC) foram diferentes entre eles. A mediana da DMF da artéria braquial foi significativamente menor no grupo diabetes gestacional (18,3%, IQR: 11,9-23,3% e 9,7%, IQR: 5,7-14,1%; nos grupos controle e GDM respectivamente, $p < 0,001$), indicando comprometimento na função endotelial. O *d* de “Cohen`s” foi de 0,90 e o tamanho do efeito *r* foi de 0,41, considerado grande de acordo com a escalada de efeitos de Cohen. **Conclusões:** Diabetes gestacional esteve associado à disfunção endotelial neste estudo, com a metodologia proposta.

Palavras-chave: Gravidez. Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Disfunção endotelial. Diabetes induzido pela gravidez. Pré-eclâmpsia. Desfechos adversos na gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Gestational diabetes is a potentially harmful disease for the mother and fetus during pregnancy. It is associated with higher risk of developing a hypertensive syndrome during pregnancy and maternal cardiovascular diseases, but also with increased risk of adverse fetal outcomes such as macrosomia and fetal death. **Objectives:** the aim was to evaluate endothelial function in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** this case control study measured endothelial function through brachial artery flow mediated dilatation (FMD) using ultrasound, evaluating pregnant women between twenty and thirty six weeks gestation. Sample size was calculated to detect a difference of one standard deviation in FMD (90% power and alpha 0.05) between groups. **Results:** The study sample consisted of thirty-six patients in each group. The clinical and demographic characteristics were similar in both groups, although the glucose status and the basal body mass index (BMI) were significantly higher in the group of pregnant women with diabetes. Median FMD was significantly reduced in gestational diabetes group (18.3%, IQR: 11.9-23.3%) compared to the control group (9.7%, IQR: 5.7-14.1%; $p < 0.001$), indicating impaired endothelial function. Cohen's d was 0.90 and the effect-size r was 0.41, which is considered a large Cohen's Standard effect. **Conclusions:** Gestational diabetes is associated with endothelial dysfunction.

Keywords: Pregnancy. Brachial artery flow mediated dilatation. Endothelial dysfunction. Diabetes pregnancy-induced. Preeclampsia. Adverse pregnancy outcomes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Níveis de glicose e insulina em gestações normais.....	18
Figura 2 – Modificações hemodinâmicas na gravidez.....	20
Figura 3 – Modificações no volume sanguíneo na gestação.....	21
Figura 4 – Evolução do diabetes no mundo: crescimento mundial previsto de 114%.....	23
Figura 5 – Mecanismo de vasodilatação estimulado pelo estresse de cisalhamento.....	32
Figura 6 – Variações na força de cisalhamento e no diâmetro vascular.....	34
Organograma 1 – Fluxograma de formação dos grupos.....	39
Organograma 2 – Fluxograma de desenvolvimento da pesquisa.....	40
Gráfico 1 – DMF da artéria braquial em gestantes diabéticas e controles.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas basais das gestantes.....	46
Tabela 2 – Aferições maternas e fetais no exame ultrassonográfico.....	47
Tabela 3 – Desfechos maternos e fetais.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG – *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrópico

ADA – *American Diabetes Association*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CRH – Hormônio Liberador de Corticotropina

DM – Diabetes Mellitus

DMF – Dilatação Mediada por Fluxo

DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

EDHF – Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio

eNOS – Óxido Nítrico Sintase Endotelial

FCEV-A – Fator de crescimento Endotelial Vascular

FCP – Fator de Crescimento Placentário

GJ – Glicemia de Jejum

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1C – Hemoglobina glicada

HELLP – *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HSL – Hospital São Lucas

IADPSG – *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*

IG – Idade Gestacional

IMC – Índice de Massa Corporal

IP – Índices de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

NO – Óxido Nítrico

OVF – Onda de Velocidade de Fluxo

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PE – Pré-eclâmpsia

PES – Pré-eclâmpsia Sobreposta

PG – Prostaglandinas Vasodilatadoras

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TTG – Teste de Tolerância à Glicose

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

VDF – Velocidade Máxima Média da Onda de Velocidade de Fluxo

VPS – Pico de Velocidade Sistólica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 OBSTETRÍCIA	17
2.1.1 FISIOLOGIA MATERNA	17
2.1.1.1 Metabolismo dos carboidratos	18
2.1.1.2 Alterações hemodinâmicas.....	20
2.2 DIABETES MELITUS GESTACIONAL	22
2.3 HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO	27
2.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	30
2.5 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO DA ARTÉRIA BRAQUIAL.....	32
3 JUSTIFICATIVA	36
4 HIPÓTESE.....	37
5 OBJETIVOS	38
6 MATERIAIS E MÉTODOS	39
6.1 DELINEAMENTO	41
6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	41
6.3 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS	41
6.4 VARIÁVEL PRINCIPAL.....	43
6.5 ÉTICA	43
6.5.1 Fonte financiadora.....	44
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
7 RESULTADOS	45
7.1 RESULTADOS GERAIS.....	45
8 DISCUSSÃO	50
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59

10 PERSPECTIVAS.....	61
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL	82
ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO.....	82
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO	83
ANEXO C – CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	88

1 INTRODUÇÃO

A gestação compreende o período que vai da concepção ao nascimento do concepto. O desenvolvimento inicia com a gametogênese; em seguida, acontece a fecundação, a formação do ovo, a divisão em blastômero e as divisões sucessivas durante a migração pela trompa, que formarão a mórula e depois a blástula; ao chegar à cavidade uterina, acontece a implantação. Depois ocorre a gastrulação, a formação de anexos embrionários e a reação decidual, com formação do embrião no 29º dia após a fecundação.

O período embrionário compreende o período que vai do 29º dia até as 12 semanas completas, quando então o concepto é conhecido como feto que irá desenvolver-se e crescer ao longo da gestação. A forma do concepto já está delineada no início do período fetal, o embrião já apresenta aparência humana, e o desenvolvimento contínuo levará à maturidade. O período fetal se caracteriza pelo crescimento das partes já formadas e pela diferenciação dos órgãos e tecidos, os quais sofrem influência genética e ambiental – condições relacionadas às condições placentárias (CUNNINGHAM, 2011).

A placentogênese ocorre a partir da formação das vilosidades no trofoblasto, culminando com a invasão trofoblástica do endométrio modificado pela gravidez, ou decídua, na região do cório frondoso. Primeiramente, acontece a proliferação do trofoblasto e a diferenciação das vilosidades; em seguida, o crescimento acentuado das vilosidades na porção basal da decídua, após o estabelecimento da circulação umbilical no final da 3ª semana, e o surgimento de espaços intervilosos, decorrentes do extravasamento de sangue quando as vilosidades penetram pequenos vasos (MONTENEGRO e REZENDE FILHO, 2010).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 OBSTETRÍCIA

A palavra obstetra deriva do latim *obstetrix* e significa parteira, originária do verbo *obstare*, cujo sentido é *ficar-ao-lado* ou *em-face-de*. Há registros de atividade das parteiras no Egito Antigo e no Império Romano, além de descrições dos serviços das parteiras durante toda a Idade Média, até o século XVIII, quando então o cirurgião substituiu tal atividade (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2010, p. 13).

Atualmente, a obstetrícia é a parte da medicina que estuda os fenômenos da reprodução na mulher, contemplando a gestação, o parto e o puerpério. Os cuidados visam promover a saúde e o bem-estar da gestante e do feto, procurando identificar e tratar complicações durante o pré-natal, supervisionar o trabalho de parto e o nascimento, e conduzir o puerpério, a fim de promover a saúde e o planejamento familiar. “A velha *arte dos partos* transfigurou-se e, tendo-se despojado da operatória de ‘arrancamento’, seu outrora campo único, limitou os atos extrativos, disciplinou-os e deu-lhes suavidade – *Non vis sed arte*.” (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2010).

A importância da obstetrícia é sustentada através do impacto da sua atividade nos indicadores de qualidade de vida e de saúde na sociedade humana, como, por exemplo, nas taxas de mortalidade materna, neonatal, e perinatal, entre outros. Esses métodos estatísticos servem também para monitorizar a qualidade do atendimento prestado e estimar possíveis deficiências.

Diversas patologias acometem a gestação e implicam em riscos a ela e ao feto. Por isso, é de extrema relevância o constante estudo e aprimoramento de diagnósticos, tratamentos e manejos dessas doenças durante a gestação.

2.1.1 FISILOGIA MATERNA

Durante as gestações ocorrem muitas adaptações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, dentre elas as alterações metabólicas em resposta às demandas crescentes do feto e da placenta. A taxa de metabolismo basal materna aumenta de 10 a 20% até o terceiro

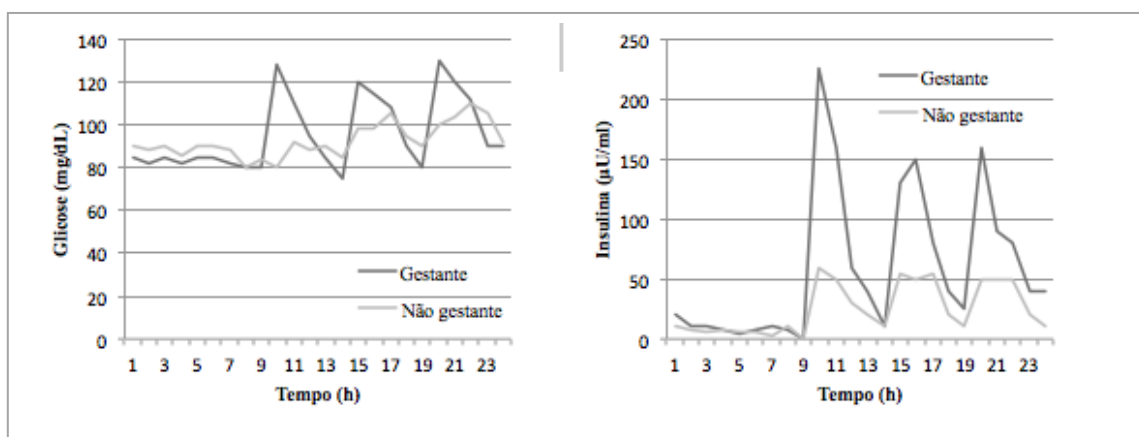
trimestre de gravidez em comparação ao estado não gravídico. Essas alterações metabólicas levam à deposição de gordura, proteína e água no componente intracelular (CUNNINGHAM, 2011).

2.1.1.1 Metabolismo dos carboidratos

O organismo materno passa por uma série de adaptações durante a gestação. Há uma diminuição da concentração sérica de glicose e de aminoácidos e uma elevação dos ácidos graxos livres, os quais servem principalmente para suprir às necessidades metabólicas durante o jejum. Ao longo da gestação, observa-se uma elevação progressiva da glicose pós-prandial associada a uma diminuição progressiva da sensibilidade à insulina, mecanismo cujo objetivo é garantir os nutrientes adequados para o feto em desenvolvimento (MCCANCE, 2015).

A homeostase materna da glicose em uma gestação normal caracteriza-se por leve hipoglicemia em jejum, hiperglicemia materna transitória pós-prandial e hiperinsulinemia na metabolização de carboidratos. Os níveis de insulina são mais elevados nos estados de jejum e pós-prandial devido à resistência à insulina (BUTTE, 2000). As concentrações de glicose em jejum são 10 a 20% mais baixas durante a gravidez do que em mulheres não gravídicas, devido ao maior armazenamento de glicogênio tecidual, ao aumento da utilização de glicose periférica, à diminuição da produção de glicose hepática e ao consumo de glicose pelo feto, especialmente durante o terceiro trimestre de gestação, (PHELPS *et al.*, 1981), como se pode verificar na Figura 1.

Figura 1 – Níveis de glicose e insulina em gestações normais



Fonte: Adaptado de Phelps *et al.* (1981).

A insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina são essenciais para a regulação do metabolismo energético, da proliferação celular e do desenvolvimento e diferenciação tecidual. Dessa forma, o estado de resistência periférica induzida pela gestação tem o propósito de assegurar o suprimento pós-prandial de glicose ao feto. Em uma gestação normal, ocorre uma hiperplasia das células beta pancreáticas secretoras de insulina, um aumento da secreção de insulina e um aumento precoce da sensibilidade à insulina seguida de uma resistência à insulina progressiva. Convém mencionar que a sensibilidade à insulina ao final da gestação normal é 45 a 70% inferior ao das mulheres não gestantes (BUTTE, 2000; FREEMARK, 2006; BAEYENS *et al.*, 2016).

Para que ocorra o desenvolvimento fetal adequado, o feto necessita de fluxo apropriado de nutriente através da placenta. A glicose é um desses importantes nutrientes e é transportada através da placenta por um mecanismo passivo, utilizando transportadores facilitadores de glicose, dependente do gradiente de concentração entre as circulações maternas e fetal.

As necessidades energéticas do feto em crescimento geram o aumento da resistência à insulina na mãe, mantendo o constante fluxo de nutrientes para o feto. Esse fenômeno que inicia no segundo e atinge o pico no terceiro trimestre resulta do aumento da secreção placentária de hormônios diabetogênicos incluindo hormônio do crescimento, hormônio liberador de corticotropina (CRH), que impulsiona a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e conseqüentemente do cortisol, lactogênio placentário (ou somatotrofinacoriônica) e progesterona (HANDWERGER; FREEMARK, 2000). A prolactina e o lactogênio placentário contrabalançam essa resistência e previnem a hiperglicemia materna ao impulsionar a hiperplasia das células beta pancreáticas maternas. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais os hormônios lactogênicos impulsionam a expansão das células beta permanecem incertos e alguns estudos postulam que a serotonina possa contribuir (KIM *et al.*, 2010; DADON *et al.*, 2012; BAEYENS *et al.*, 2016).

O aumento da lipólise materna é conseqüência da resistência à insulina e à hipoglicemia relativa das gestantes, permitindo à grávida usar preferencialmente ácidos graxos livres, triglicerídeos e corpos cetônicos como combustível; preservando grande parte da glicose e dos aminoácidos disponíveis para o feto, minimizando o catabolismo proteico.

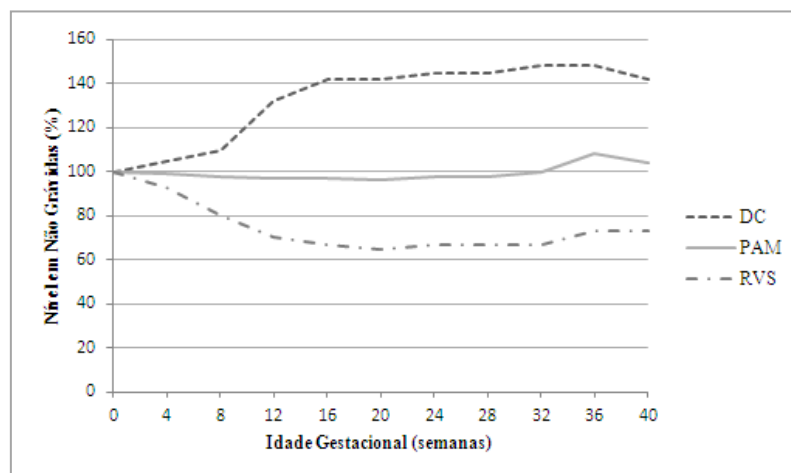
A placenta transfere facilmente glicose, aminoácidos e corpos cetônicos para o feto,

mas é impermeável a grandes lipídios. Assim, a placenta afeta o metabolismo materno-fetal de combustível de duas formas importantes: pela produção de hormônios placentários que alteram o metabolismo materno de carboidratos e lipídios; e com controle da passagem transplacentária de glicose, gordura e proteína.

2.1.1.2 Alterações hemodinâmicas

As principais alterações hemodinâmicas na gravidez incluem a retenção de sódio e água, gerando a expansão do volume sanguíneo, o aumento do débito cardíaco, a redução da resistência vascular sistêmica e a diminuição da pressão arterial sistêmica, como demonstrado na Figura 2. Essas mudanças começam já no primeiro trimestre de gestação e alcançam seu pico durante o segundo trimestre, permanecendo relativamente constantes até o parto (CHAPMAN *et al.*, 1998).

Figura 2 – Modificações hemodinâmicas na gestação

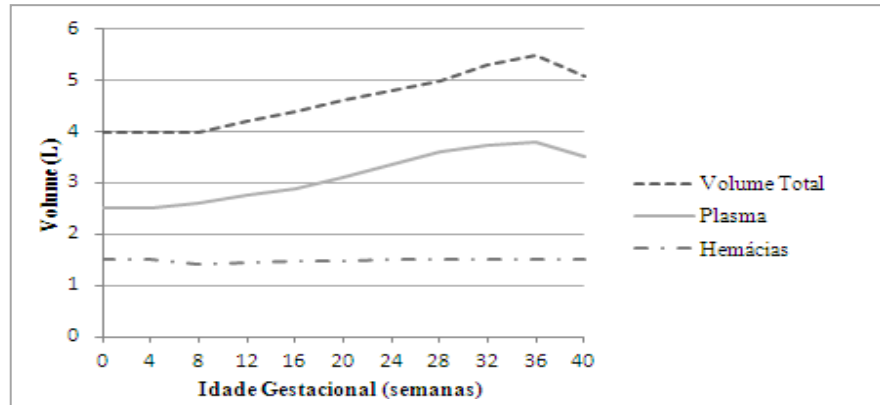


Fonte: Adaptado de Chapman *et al.* (1998). DC: débito cardíaco, PAM: pressão arterial média, RVS: retorno venoso sistêmico.

O volume plasmático na décima segunda semana de gestação já está 15% expandido, alcançando um volume cerca de 40% maior do que as mulheres não gestantes após a trigésima segunda semana de gestação (PRITCHARD, 1965; BERNSTEIN *et al.*, 2001). Essa expansão do volume plasmático e o aumento da massa de glóbulos vermelhos começam na quarta semana de gestação, com pico entre as 28 e 34 semanas de gestação, atingindo um

platô até o parto, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3 – Modificações no volume sanguíneo na gestação



Fonte: Adaptado de Suresh *et al.* (2012).

No entanto, a elevação do número de eritrócitos é inferior ao ganho de volume plasmático, resultando em hemodiluição (METCALFE e UELAND, 1974). A importância dessas modificações recai na resposta às demandas metabólicas do sistema vascular uterino aumentado, no fornecimento de nutrientes para dar suporte ao crescimento placentário e fetal, na proteção materna e fetal dos efeitos da variação de decúbito e no efeito profilático à perda sanguínea relacionada ao parto. Essa expansão volumétrica decorre tanto do aumento do plasma quanto do número de eritrócitos (CUNNINGHAM, 2011).

O débito cardíaco aumenta 30 a 50% nas gestações normais quando comparado às mulheres não grávidas. Metade desse aumento ocorre até a oitava semana de gestação (SURESH *et al.*, 2012). A sobrecarga cardíaca resulta do aumento da pré-carga devido à hipervolemia, da redução da pós-carga, já que a resistência vascular diminui, e da elevação da frequência cardíaca, a qual aumenta em 15 a 20 batimentos por minutos em comparação à basal (ROBSON *et al.*, 1989).

Na gestação, a pressão arterial diminui em resposta à diminuição da resistência vascular, atingindo o valor mais baixo entre as 24^a e 26^a semanas de gestação, aumentando a partir de então, sendo que há maior queda da pressão diastólica do que da sistólica (CHAPMAN *et al.*, 1998). Em resposta a essa queda da pressão arterial, o sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se ativado durante uma gestação normal. (BENTLEY-LEWIS *et al.*, 2005), mas ocorre resistência vascular a ação da angiotensina II (GANT *et al.*,

1974). Provavelmente, outros mecanismos também fazem parte dessas adaptações, como o óxido nítrico, um potente vasodilatador, liberado pelas células endoteliais (SELIGMAN *et al.*, 1994).

2.2 DIABETES MELITUS GESTACIONAL

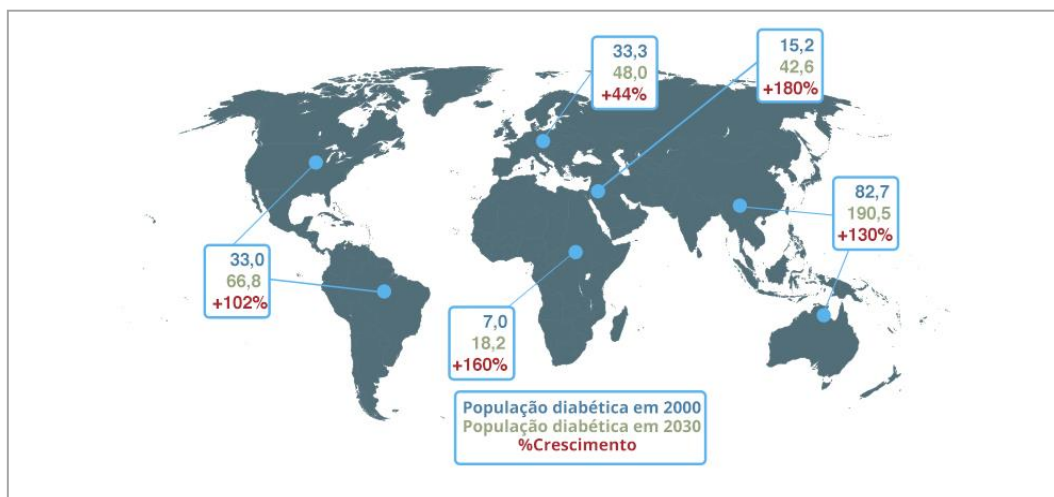
A prevalência de diabetes tem aumentando significativamente no mundo todo, principalmente à custa do diabetes tipo 2, o qual vem sendo considerado uma epidemia e problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016b; c; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). A epidemia do diabetes vem sendo associada à epidemia da obesidade, e a crescente prevalência vem sendo relacionada ao estilo de vida atual, caracterizado por sedentarismo e hábitos alimentares que predispõem ao aumento da gordura corporal. No mundo, 20% das mulheres são obesas e, nos países desenvolvidos, um terço das mulheres grávidas tem sobrepeso ou são obesas (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016a). O risco de desenvolver diabetes é determinado pelo quarteto idade, obesidade, história familiar e etnia. Afeta 10% daqueles com um estilo de vida ocidental, aumentando para 30% ou mais, dependendo da história familiar ou origem étnica (GALE, 2003; MOKDAD *et al.*, 2003).

O diabetes é uma doença crônica e metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, essa hiperglicemia ao longo do tempo gera danos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. O tipo mais comum é o diabetes tipo 2, previamente chamado de não insulino-dependente ou diabetes do adulto, atingindo principalmente adultos e ocorre quando o organismo se torna resistente à insulina ou quando a produção de insulina é insuficiente (ASSAL e GROOP, 1999). O diabetes Tipo 1, conhecido previamente como diabetes juvenil ou diabetes insulino-dependente, é uma condição crônica em que o pâncreas não produz insulina ou essa produção é insuficiente. Por essa razão, dependem da administração de insulina exógena, ainda que a causa não seja completamente conhecida e não possa ser evitada.

A intolerância à glicose é uma condição intermediária, pois os níveis de glicose no sangue encontram-se na transição entre níveis normais de glicose e níveis já diagnósticos de

diabetes. Essa evolução muitas vezes não pode ser evitada e essas pessoas apresentam maior risco cardiovascular. O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição temporária que ocorre na gravidez e está relacionado ao maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 em longo prazo (BELLAMY *et al.*, 2009). Essa condição ocorre quando os valores de glicose no sangue estão acima do normal, mas ainda abaixo dos níveis considerados diagnósticos de diabetes, fazendo com que essas mulheres apresentem maior risco de algumas complicações durante a gravidez e o parto, assim como seus bebês, segundo artigo publicado pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). É interessante verificar a evolução do diabetes no mundo, conforme representado na Figura 4.

Figura 4 – Evolução do diabetes no mundo: crescimento mundial previsto de 114%



Fonte: Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/73-capitulo-1-aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade>>. Acesso em: 5 ago. 16.

O diabetes é a complicação médica mais comum durante a gravidez. As gestantes com diabetes na gestação podem ser divididas em dois grandes grupos: as que apresentam diabetes antes da gestação, pré-gestacional, o qual pode ser tanto do Tipo 1 quanto do tipo 2; e as que apresentam diabetes apenas durante a gravidez, o chamado diabetes mellitus gestacional. (CUNNINGHAM, 2011). A prevalência de qualquer tipo de diabetes em gestantes americanas no ano de 2006 foi de 179.898, representando 4,2% dos nascidos vivos. (MARTIN *et al.*, 2009).

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como uma intolerância à glicose observada primeiramente durante a gestação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2010). Esse conceito inclui diabetes Tipo 1 ou 2 prévios à gestação, mas não diagnosticadas anteriormente. Tipicamente, essa desordem resolve-se após o término da gestação. A prevalência estimada de Diabetes Mellitus (DM) na gestação é de cerca de 7 a 14%, sendo que, aproximadamente, 90% dos casos são de pacientes com DMG (TIEU *et al.*, 2010; WIER *et al.*, 2010).

O DMG tem uma etiologia e patogênese complexa. É resultante de uma inabilidade materna à demanda metabólica aumentada, com disfunção das células beta pancreáticas e incapacidade de elevação da produção de insulina. Essa disfunção pode ser decorrente de um processo autoimune, de um estado crônico de resistência à insulina ou de uma anormalidade genética. Hormônios secretados pela placenta assim como o tecido adiposo materno também fazem parte da regulação desse mecanismo (MCINTYRE *et al.*, 2009; MORELI *et al.*, 2015; KENNELLY; MCAULIFFE, 2016).

Diferentemente das gestantes com diabetes pré-gestacional, as mulheres com DMG verdadeiro não costumam apresentar doenças vasculares relacionadas ao diabetes, nem risco aumentado de malformações congênitas fetais, já que, caracteristicamente, a doença cursa com uma duração breve. A gestação associada ao diabetes está relacionada a complicações em curto e longo prazos.

Dentre as complicações em curto prazo, podem ser citadas:

- **Macrossomia fetal:** Fetos grandes para a idade gestacional são o desfecho adverso neonatal mais comum associado a gestações complicadas com DMG, e estão relacionados ao mau controle glicêmico materno e ao excessivo ganho de peso durante a gestação. A hiperglicemia materna induz hiperinsulinemia, estimulando o crescimento somático excessivo. Uma das possíveis complicações é a distócia de ombro no parto, a cesariana por desproporção céfalo-pélvica e a hipoglicemia neonatal no recém-nascido (HILLIER *et al.*, 2008). A obesidade materna é um fator de risco independente para neonatos grandes para idade gestacional (EHRENBERG *et al.*, 2004).
- **Pré-eclâmpsia:** A associação entre resistência à insulina no segundo trimestre de gestação e pré-eclâmpsia é significativa, sendo estimada em alguns estudos com OR entre 1.3 e 3.1 (HAUTH *et al.*, 2011). A taxa de mortalidade perinatal é 20 vezes maior em mulheres com pré-eclâmpsia e diabetes, quando comparadas às

mulheres apenas com PE (GARNER *et al.*, 1997).

- Polidramnia: A etiologia não é clara, mas acredita-se que possa haver uma contribuição da poliúria fetal, o impacto na morbi/mortalidade também é incerto (BIGGIO *et al.*, 1999).
- Morte fetal: Há maior associação de morte fetal com DMG, porém esse risco parece estar relacionado ao mau controle glicêmico (ABERG *et al.*, 1997).
- Morbidade fetal: filhos de gestantes com DMG têm maior risco de desenvolver hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia, dificuldades respiratórias ou cardiomiopatia, geralmente transitórias, e relacionadas à hiperglicemia materna (BLANK *et al.*, 1995).

As complicações em longo prazo incluem: o risco de desenvolver obesidade, deficiência de tolerância à glicose, diabetes ou síndrome metabólica. Além disso, as gestantes apresentam maior risco de desenvolver diabetes tipo dois ao longo da vida, mais de 50% desenvolvem em 20 anos. (DI CIANNI *et al.*, 2003; BONEY *et al.*, 2005; CARPENTER, 2007).

As mulheres com história de DMG associado à obesidade ou não, estão relacionadas à rigidez arterial e disfunção endotelial após o período gestacional. Essa disfunção vascular associada ao diabetes está relacionada à piora no relaxamento com impacto na resistência vascular e dano sobre o fluxo sanguíneo (CHRISTINE; LUMSDEN, 2001). Os principais fatores de risco para o dano vascular são o diabetes gestacional e o índice de massa corporal elevado. Quando a obesidade está associada, existe maior risco de síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e risco cardiovascular (JENSEN *et al.*, 2016). Logo, é importante realizar acompanhamento dessas gestantes após o parto, com a finalidade de prevenir e tratar essas possíveis complicações em longo prazo.

A primeira classificação do DMG ocorreu em 1978 e, atualmente, procura-se subdividir em diabetes pré-gestacional e diabetes diagnosticado pela primeira vez na gestação. Porém, os critérios estabelecidos para diagnósticos do DMG ainda são extremamente controversos entre os estudiosos e, cada região ou sociedade de obstetrícia/endócrino, apresenta seu próprio critério. Além do debate em relação aos níveis glicêmicos para diagnóstico, também é controverso o tipo e o momento ideal para o rastreio. Um estudo polêmico que determinou mudanças e auxiliou a desfazer essas dúvidas foi o estudo HAPO publicado em 2008 (METZGER *et al.*, 2008). Atualmente, as recomendações mais utilizadas

são as da Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association – ADA*) e da Associação Internacional de Diabetes e Grupo de Estudo da Gravidez (*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG*). Segundo a ADA e a IADPSG, diabete gestacional é classificado como diabetes gestacional ou como diabetes evidente na gestação, quando o diagnóstico é realizado na gestação sem diagnósticos prévios e sem permanência após o puerpério é considerado diabetes gestacional, já quando os níveis glicêmicos são muito elevados considera-se diabetes pré-gestacional; os critérios diagnósticos estão descritos no item definições operacionais a seguir (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010).

O DMG ocorre quando a função pancreática de uma gestante não é suficiente para superar a resistência à insulina. Essa resistência à insulina associada à gestação diminui rapidamente após o nascimento do conceito, uma vez que a eliminação da unidade fetoplacentária leva à cessação da produção de lactogênio placentário, a qual tem meia vida curta. Isso tem implicações importantes para a mulher com diabetes Tipo 1, por exemplo, já que a demanda de insulina cai para zero após o parto. (SPAIGHT *et al.*, 2016).

O diabetes e a hiperglicemia causam distúrbios no desenvolvimento placentário e fetal (CASTORI, 2012). Diversos mecanismos contribuem nessa fisiopatologia, incluindo a disfunção endotelial, o aumento da apoptose e o estresse oxidativo (GÄRESKOG *et al.*, 2007). A hiperglicemia altera a função normal da placenta, causando alteração através da redução na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV-A), no receptor solúvel de FCEV e no fator de crescimento placentário – FCP (HELSKE *et al.*, 2001). O desencadeamento do estresse oxidativo está relacionado à liberação de radicais livres após a desregulação mitocondrial induzida pela hiperglicemia do diabetes (SAAD *et al.*, 2015). O dano ao sistema antioxidante leva à redução da glutatona e elevação da glutatona oxidada, com consequente produção de espécies reativas de oxigênio (MEISTER, 1985). Esse estresse oxidativo implica em formação de nitroperoxidase resultado da nitrosilação de radicais livres associados com produtos da via do óxido nítrico (JAWERBAUM *et al.*, 2005). O maior impacto do estresse oxidativo nas gestantes com diabetes é sobre o óxido nítrico e sobre o mecanismo antioxidante intracelular da glutatona (SAAD *et al.*, 2016).

2.3 HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

Os distúrbios hipertensivos complicam 5 a 10% das gestações. A prevalência de hipertensão gestacional em pacientes nulíparas é de 6 a 17%, sendo de 2 a 4% em pacientes múltiparas (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013). No Brasil, estudo de base populacional mostrou uma ocorrência ao redor de 7% (GAIO *et al.*, 2001). Dentre as três principais causas relacionadas às taxas de morbidade e mortalidade materna encontram-se os distúrbios hipertensivos, a hemorragia e a infecção. Sendo que no Brasil, dados do DATASUS mostram que a hipertensão é responsável por aproximadamente um quarto das mortes maternas.

O espectro da hipertensão na gestação engloba uma variedade de diagnósticos, tanto o Congresso Americano de Obstetrícia e Ginecologia (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*) quanto as Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia classificam da seguinte forma:

- Hipertensão gestacional;
- Pré-eclâmpsia e eclâmpsia;
- Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (PES);
- Hipertensão crônica (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013; MALACHIAS. *et al.*, 2016).

Cada uma dessas patologias que fazem parte dos distúrbios hipertensivos na gestação está associada a um aumento no risco de morbidade e mortalidade materna e neonatal, diferem quanto à prevalência, gravidade e efeitos sobre o feto. (RAY *et al.*, 2001). A síndrome hipertensiva está relacionada de 10 a 15% das mortes maternas. (DULEY, 2009). 23-25% no Brasil (SASS *et al.*, 2015; NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016b).

A hipertensão gestacional caracteriza-se por elevação da pressão após a vigésima semana de gestação sem estar acompanhada de proteinúria. Ocorre pré-eclâmpsia em 20-50% das pacientes com hipertensão gestacional. As taxas de prematuridade, peso fetal diminuído para idade gestacional, descolamento de placenta, são significativamente maiores nesse grupo de pacientes que desenvolve pré-eclâmpsia. (BUCHBINDER *et al.*, 2002).

A síndrome de pré-eclâmpsia pode afetar quase todos os órgãos. Dois estágios

compreendem a fisiopatologia da síndrome: o primeiro ocorre precocemente e corresponde à placentação anormal, causado por uma remodelação trofoblástica endovascular defeituosa, acarretando aumento na resistência da circulação uteroplacentária; e o segundo ocorre tardiamente e envolve o estresse oxidativo placentário com reação materna, por meio da liberação sistema de fatores placentários, da ativação da resposta inflamatória, desbalanço angiogênico e disfunção endotelial. (ROBERTS; HUBEL, 2009).

Mais frequentemente, a pré-eclâmpsia afeta mulheres jovens e nulíparas, já a pré-eclâmpsia sobreposta costuma ocorrer em mulheres mais velhas e com maior risco de pressão arterial crônica. Outras influências são a raça, etnia, fatores genéticos, obesidade, e gestações múltiplas (CUNNINGHAM, 2011). A relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o risco de pré-eclâmpsia é diretamente proporcional e progressivo, em mulheres com IMC inferior a 20 kg/m² é de 4,3%; já em mulheres com IMC superior a 35 kg/m², o risco passa para 13,3%. (CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000).

A causa da pré-eclâmpsia ainda permanece desconhecida, provavelmente comece precocemente na gestação, mas só ficam clinicamente aparentes ao longo do desenvolvimento da gestação. A apresentação clínica, subdivida em grave e branda, é descrita pela ACOG, que considera como indicadores de gravidade: a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 160 mmHg ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 110 mmHg; trombocitopenia; lesão hepática, demonstrada através de alterações de enzimas hepáticas ou clinicamente através de dor intensa e persistente no quadrante superior direito do abdome; insuficiência renal progressiva; edema pulmonar e distúrbios cerebrais ou visuais (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013). A progressão de leve para grave pode ocorrer repentinamente, sendo difícil predizer a evolução.

A síndrome pré-eclâmpsia provavelmente tem uma etiologia composta e diferentes fatores parecem ter relação importante com o desenvolvimento da patologia. Entre eles, a implantação anormal da placenta, a má adaptação da tolerância imunológica, a má adaptação materna às alterações cardiovasculares e inflamatórias, além dos fatores genéticos. Essa cascata de eventos resulta em lesão endotelial vascular e subsequente vasoespasmo, transudação de plasma, bem como sequelas isquêmicas e trombóticas (CUNNINGHAM, 2011).

Esse vasoespasmo provoca maior resistência vascular e conseqüentemente elevação da

pressão arterial. Apesar de as gestantes usualmente apresentarem tendência à hipotensão arterial e refratariedade aos vasopressores, as grávidas com pré-eclâmpsia apresentam alterações nesse mecanismo, o que se acredita que exista uma influência das prostaglandinas endoteliais. Essas artérias das gestantes com pré-eclâmpsia, com maior reatividade e menor dilatação, estão relacionadas à alteração de vias metabólicas, como, por exemplo, a do óxido nítrico (CUNNINGHAM, 2011).

Essas alterações vasculares desencadeiam modificações sistêmicas. O sistema cardiovascular apresenta aumento da pós-carga devido à hipertensão arterial sistêmica e alteração na pré-carga devido à hipovolemia, já que há extravasamento de líquido para o espaço extravascular devido à lesão endotelial. O sistema hematopoiético desenvolve hemoconcentração e diminuição dos fatores da coagulação. O rim apresenta alterações anatômicas e fisiopatológicas geralmente reversíveis, com menor taxa de filtração glomerular, elevação da creatinina, e excreção renal de proteína, podendo inclusive desencadear injúria renal aguda. O fígado pode desenvolver alterações graves, principalmente relacionadas à Síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), com alteração da função hepáticas, elevação de transaminases hepáticas, hemorragia hepática decorrente de áreas de isquemia e necrose e trombocitopenia. O sistema nervoso central é acometido de diversas formas, através da isquemia e necrose focal, do edema cerebral, da hemorragia hipertensiva, das convulsões e da síndrome da encefalopatia reversível posterior; as manifestações clínicas mais precoces são a cefaleia e os escotomas, e as mais tardias são as convulsões, a cegueira e o coma (CUNNINGHAM, 2011).

A predição do desenvolvimento da pré-eclâmpsia através da dosagem de diversos marcadores biológicos, bioquímicos e biofísicos implicados na fisiopatologia da pré-eclâmpsia já foram testados. A maioria deles resultou em baixa sensibilidade e valor preditivo positivo baixo. Dentre os diversos testados, alguns avaliaram a perfusão placentária, outros a resistência vascular, a disfunção endócrina, a disfunção renal, a disfunção endotelial e os estresse oxidativo, porém nenhum apresentou resultado relevante para ser utilizado como exame de triagem (CONDE-AGUDELO *et al.*, 2009).

Em relação à prevenção, várias estratégias já foram propostas. Na alimentação, realizaram-se alteração na ingestão de sódio, de cálcio, de óleo de peixe, entre outros. No tratamento medicamentoso, a tentativa foi utilizar anti-hipertensivos, antioxidantes, agentes antitrombóticos, ácido acetilsalicílico e heparina. Em geral, não demonstraram benefício para

uso generalizado, sendo necessário individualizar a indicação terapêutica. Apenas o uso do ácido acetil salicílico e/ou suplementação de cálcio mostraram benefício, mas em gestantes de alto risco.

O único tratamento é o parto, porém devem-se ponderar os riscos fetais e maternos para decidir a indicação do momento ideal. Usualmente, os danos sistêmicos maternos revertem.

2.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

No início dos anos 1970, as células endoteliais humanas foram cultivadas pela primeira vez. (NACHMAN; JAFFE, 2004). São elas que formam o revestimento de todos os vasos sanguíneos e linfáticos. O corpo humano adulto contém pelo menos um trilhão de células endoteliais, que pesam mais de 100 gramas e cobrem uma área de superfície de mais de 3 mil m² (JAFFE, 1987).

Dessa forma, constituem um aparelho de interface dinâmica com todos os outros órgãos do corpo. As propriedades variam de acordo com o ambiente e os estímulos locais recebidos. Dentre as funções dessas células, podem ser elencadas: o tônus vasomotor, a regulação do tráfico de células e de nutrientes, a manutenção da fluidez do sangue, a contribuição para o equilíbrio local entre mediadores pró e anti-inflamatórios, a atividade pró e anticoagulante, o auxílio na geração de novos vasos sanguíneos, a participação na imunidade inata e adquirida, e a interação com as células sanguíneas circulantes (WAGNER; FRENETTE, 2008).

A comunicação entre as células endoteliais, os tecidos dos órgãos circundantes e o conteúdo intravascular é mútua, tanto recebe quanto produz sinais. Essa resposta aos estimuladores pode variar de acordo com o tecido adjacente. A sinalização recebida pode vir através de mediadores solúveis, dos contatos intercelulares, das alterações na saturação de oxigênio, das forças hemodinâmicas (como a tensão de cisalhamento), das oscilações térmicas ou das modificações no pH. A resposta da célula endotelial pode ocorrer através da modulação do tônus vasomotor, da permeabilidade vascular, do equilíbrio hemostático, dos sinais inflamatórios ou da proliferação celular.

O estado de repouso dessas células é caracterizado por resistência à trombose, padrão antiadesão e vasoconstrição. Porém, quando são ativadas pode ocorrer facilitação da trombose, alteração do tônus vascular e diminuição da função de barreira (alteração na permeabilidade). A primeira função descrita foi a ativação leucocitária e a mais importante parece ser a manutenção da fluidez sanguínea e o estabelecimento de um estado antitrombogênico, através da ativação plaquetária e da produção de trombina (FLOREY, 1966; NACHMAN; JAFFE, 2004).

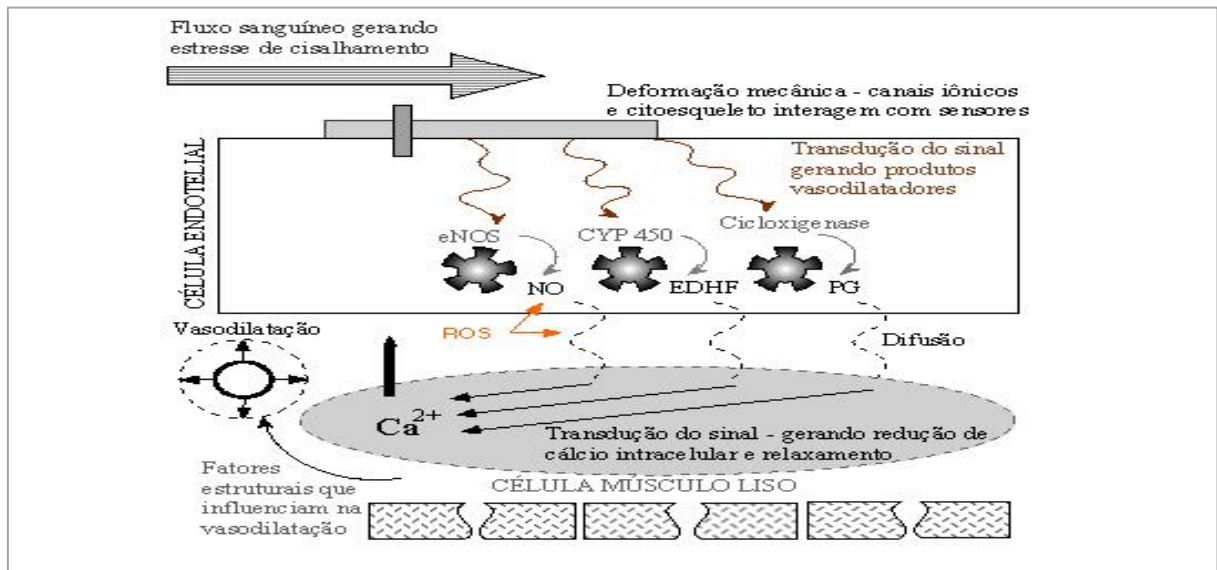
Essa ativação das células endoteliais pode ser um processo transitório e reversível com grau de intensidade variável de acordo com o estímulo. Um trauma, uma modificação na tensão de cisalhamento, uma alteração de temperatura ou uma bacteremia podem fazer esse papel excitatório. Considera-se disfunção das células endoteliais quando há perda da função endotelial com perda da capacidade de regulação da resistência vascular, aumento da adesão celular e extravasamento de conteúdo vascular para o espaço extravascular (FLOREY, 1966).

As células endoteliais lesionadas ou ativadas podem produzir menos óxido nítrico e secretar substâncias que promovem coagulação, bem como aumentam a sensibilidade aos vasopressores. O principal estímulo fisiológico para a produção de óxido nítrico é o esforço de cisalhamento induzido pelo fluxo sanguíneo na superfície vascular, um processo denominado "vasodilatação mediada pelo fluxo". Além disso, uma variedade de agonistas, incluindo acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, difosfato de adenosina, bradicinina e norepinefrina, pode aumentar sua síntese e liberação. O efeito desses agonistas em um endotélio intacto é de vasodilatação; já em um endotélio lesado é de vasoconstrição. Outros efeitos do óxido nítrico são: anticoagulante, através da inibição a adesão e a agregação das plaquetas; anti-inflamatório, através do bloqueio a adesão dos monócitos ao endotélio; redução da expressão do fator tecidual induzido por endotoxinas (GANT *et al.*, 1974; LUDMER *et al.*, 1986).

A tensão de cisalhamento, associada ao fluxo sanguíneo sobre a parede vascular, produz ativação da cascata de sinalização que resulta em vasodilatação. Receptores de sinais mecânicos agem através de canais de cálcio e estimulam a síntese e liberação de vasodilatadores como o óxido nítrico, o qual se difunde através da membrana e age sobre as células do músculo liso gerando vasodilatação. No músculo liso vascular, os vasodilatadores desencadeiam uma cascata de sinalização que resulta na diminuição da concentração de cálcio e relaxamento vascular. Alguns fatores estruturais da parede do vaso (como, o colágeno e a

elastina) podem influenciar nesse mecanismo de relaxamento do músculo liso, como se pode verificar na Figura 5. A dilatação mediada por fluxo (DMF) é um método que quantifica essa alteração no diâmetro do vaso após estímulo de estresse por cisalhamento. (THIJSSSEN *et al.*, 2011).

Figura 5 – Mecanismo de vasodilatação estimulado pelo estresse de cisalhamento



Fonte: Adaptado de Thijssen (2011, p. H3). NO: óxido nítrico, eNOS: óxido nítrico sintase endotelial, CYP 450: citocromo P450, ROS: espécies reativas de oxigênio, Ca^{2+} : íon cálcio, PG: prostaglandinas.

Algumas patologias têm na sua patogênese a disfunção endotelial que é considerada um dos determinantes primários da aterosclerose. Fatores desconhecidos, provavelmente de origem placentária, são secretados para dentro da circulação materna, provocando ativação e disfunção do endotélio vascular na síndrome pré-eclâmpsia. O diabetes mellitus também está associado à disfunção endotelial, com conseqüentes alterações vasculares causando, por exemplo, retinopatia.

2.5 DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO DA ARTÉRIA BRAQUIAL

A dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial é um método ecográfico primeiramente descrito para avaliar a função endotelial e risco de aterosclerose, avaliando,

consequentemente, o risco cardiovascular. Foi desenvolvido como um método não invasivo para estudar as alterações iniciais na fisiologia vascular de artérias sistêmicas por Celermajer e colaboradores em 1992. O ultrassom foi utilizado por eles para acompanhar as mudanças no diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento do fluxo e ao trinitato de glicerina. Nas artérias revestidas por endotélio saudável, o aumento do fluxo provocava a dilatação do vaso, através da liberação do fator relaxador derivado do endotélio, mecanismo que falha na disfunção endotelial. Já o trinitrato de glicerina provocava vasodilatação por ação direta sobre o músculo liso; efeito independente da integridade do endotélio (CELERMAJER *et al.*, 1992).

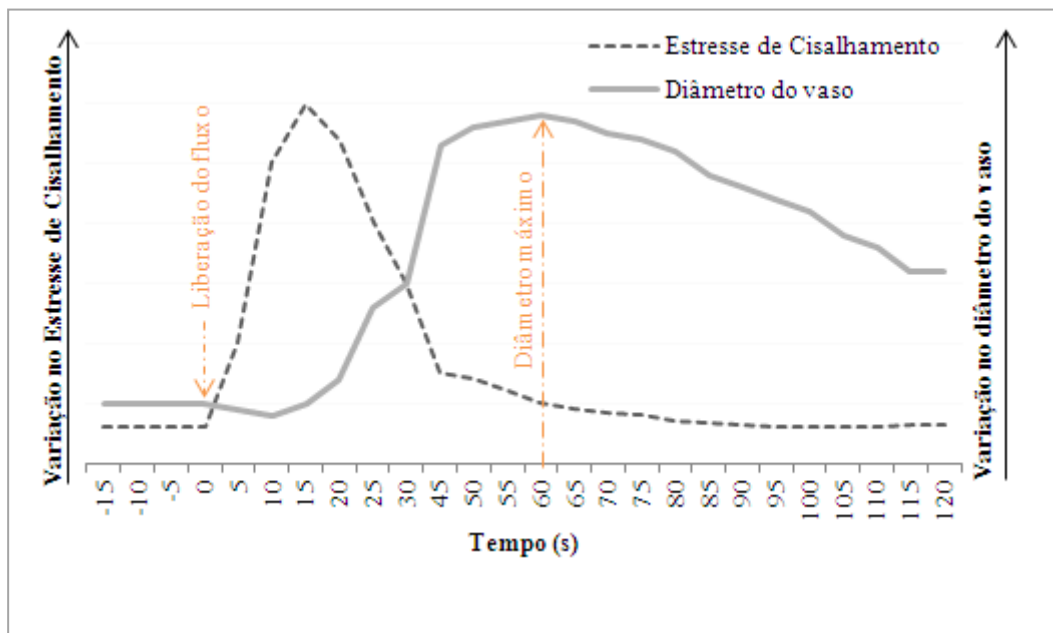
Esse documento-marco introduziu uma abordagem que envolve a avaliação do diâmetro da artéria periférica da conduta após um período de isquemia distal dos membros. A base científica para tal método considerava que o endotélio produzia uma substância vasodilatadora lábil, comprovada em experimentos científicos por Furchgott (FURCHGOTT e ZAWADZKI, 1980). Experimentos estabeleceram que a DMF nas artérias dependia de um revestimento endotelial intacto e que a substância descrita por Furchgott seria o óxido nítrico. A evidência acumulada sugeriu fortemente que o cisalhamento associado ao fluxo era o estímulo fisiológico para a vasodilatação mediada pelo endotélio através da produção e da bioatividade do óxido nítrico. Apesar de Celermajer e seus colaboradores não conhecerem todos esses mecanismos, eles razoavelmente assumiram a partir das evidências disponíveis no momento que a resposta dilatadora era dependente do endotélio e mediada pelo óxido nítrico (THIJSEN *et al.*, 2011).

A aferição é realizada de maneira simples e não invasiva, utilizando um aparelho de ecografia com um transdutor linear e um manguito para aferição da pressão arterial. Utiliza-se a artéria braquial que é de fácil acesso e causa apenas um pequeno desconforto no paciente quando o manguito de aferir a pressão arterial está inflado. Realiza-se medida do diâmetro da artéria braquial em repouso e uma segunda medida durante o período de hiperemia relativa, ou seja, 60 a 90 segundos após desinflar o manguito de pressão que foi inflado por 5 minutos, com uma pressão 20 mmHg acima da PAS aferida (CELERMAJER *et al.*, 1992; FAULX *et al.*, 2003; MOENS *et al.*, 2005). A DMF mede a diferença percentual do diâmetro da artéria braquial ocorrida após estímulo.

A isquemia transitória do membro superior é seguida de uma hiperemia reativa. Na artéria braquial, a deflação do manguito gera a liberação do fluxo sanguíneo intravascular e consequente força de cisalhamento. Essa tensão tangencial gerada sobre as paredes do vaso é

produzida pelo atrito do fluxo sanguíneo com as células endoteliais e conseqüentemente geram dilatação vascular. A Figura 6 demonstra a ação dessas forças.

Figura 6 – Variações na força de cisalhamento e no diâmetro vascular



Fonte: Adaptado de Thijssen (2011).

Os valores usualmente propostos para o ponto de corte que identifica a disfunção endotelial em população de baixo risco ficam entre 7 a 10%. Artérias saudáveis, tipicamente, mostram um aumento no diâmetro que varia de 5 a 15%. O fluxo na artéria braquial, geralmente, aumenta de 5 a 6 vezes. Em pacientes com dano endotelial, a resposta vasodilatadora é diminuída e, em alguns pacientes, até vasoconstrição pode ser observada.

Na obstetrícia, existem vários trabalhos que associam a disfunção endotelial aferida através desse método ecográfico e a pré-eclâmpsia. No Hospital-escola, São Lucas da PUCRS, alguns trabalhos já estudaram essa associação. Em 2010, Cunha Filho e colaboradores descreveram que DMF da artéria braquial de pacientes com síndrome de pré-eclâmpsia não conseguia diferenciar PE de PES, entretanto, os dados sugerem que PES se associa com pior função endotelial do que a PE isolada. Em 2013, Vieira e colaboradores descreveram que a DMF da artéria braquial decrescia em gestantes com pré-eclâmpsia associada a complicações quando comparadas às gestantes com pré-eclâmpsia sem

complicações, concluindo que a disfunção endotelial grave mensurada através desse método está associada a desfechos desfavoráveis, podendo prever complicações relacionadas à doença (CUNHA FILHO *et al.*, 2010; VIEIRA *et al.*, 2013).

3 JUSTIFICATIVA

Este projeto se inseriu na linha de pesquisa do Grupo de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) que, há mais de vinte anos, realiza pesquisas relacionadas à hipertensão, com enfoque em transporte de membrana, via L-arginina, óxido nítrico, enzima conversora de angiotensina e hipertensão na gestação.

Esse grande espectro de patologias associadas à gestação, com suas consequências potencialmente graves – tanto a síndrome hipertensiva quanto o diabetes mellitus gestacional – está relacionado ao maior risco de desfechos adversos, incluindo morte materna e fetal, e a disfunção endotelial está associada às duas patologias. São raros os estudos que avaliaram a função endotelial através de dilatação mediada por fluxo durante a gestação em pacientes com DMG (GUIMARÃES *et al.*, 2014; PRACIANO DE SOUSA *et al.*, 2016), sendo que a maioria dos estudos avaliaram a dilatação mediado por fluxo após a gestação na busca de um marcador de disfunção endotelial e de risco cardiovascular (BREWSTER *et al.*, 2013). Com este propósito, decidimos realizar esse estudo, utilizando-se a DMF da artéria braquial como método de aferição dessa disfunção endotelial.

Os riscos relacionados a essas duas patologias em uma mesma gestação tornam-se elevados e demandam, além de mais custos ao Sistema Único de Saúde, aumento das taxas de depressão, diminuição dos anos de trabalho, aumento das taxas de morbi/mortalidade perinatal, aumento do número de internações em UTI neonatal, entre outros indicadores. Sendo assim, é um assunto com pouco conhecimento relacionado a possíveis marcadores de desfechos adversos na gestação e o presente estudo poderá ser um estímulo para tanto.

4 HIPÓTESE

Hipótese nula: A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial não é diferente em gestantes com diabetes gestacional quando comparadas a gestantes sem patologias conhecidas (controles).

Hipótese alternativa: A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial está alterada em gestantes com diabetes gestacional quando comparadas a gestantes controles.

5 OBJETIVOS

Geral:

- 1 Estudar a função endotelial de gestantes com diabete gestacional.

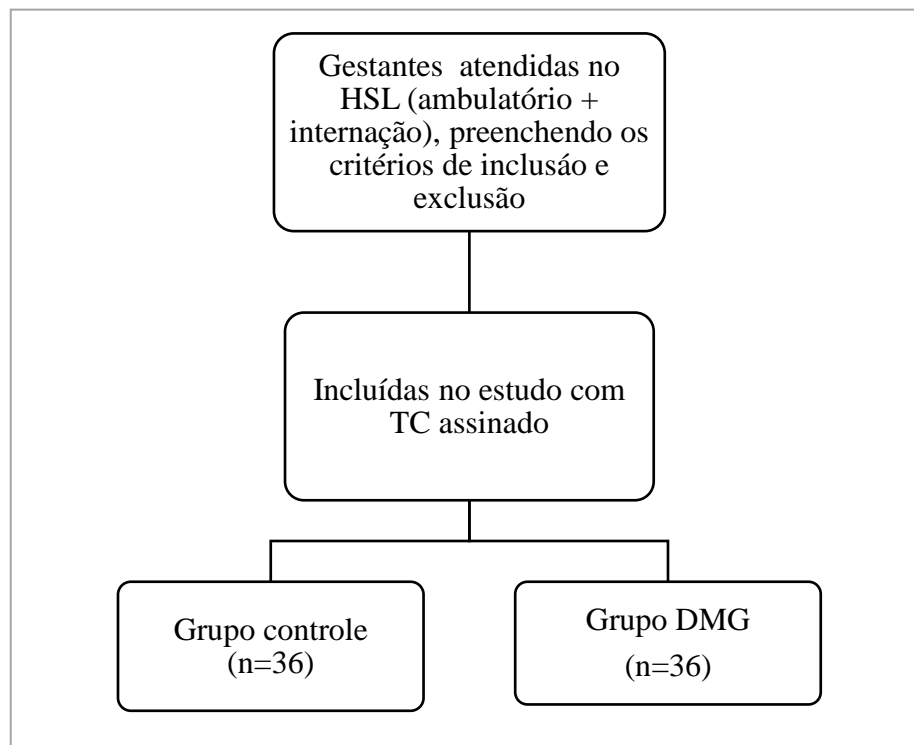
Específicos:

- 1 Avaliar e comparar a função endotelial em gestantes com diabetes gestacional e em gestantes-controle através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

As pacientes foram selecionadas no ambulatório de obstetrícia do Hospital São Lucas (HSL), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e na internação obstétrica do HSL, de modo a constituírem-se dois grupos distintos. O primeiro, um grupo-controle, formado por gestantes provenientes do pré-natal de baixo risco, ou seja, hígdas, sem patologia conhecidas; o segundo, o grupo em estudo, formado por pacientes provenientes do pré-natal de alto risco com diagnóstico de diabetes gestacional. O Organograma 1 apresenta os dois grupos.

Organograma 1 – Fluxograma de formação dos grupos

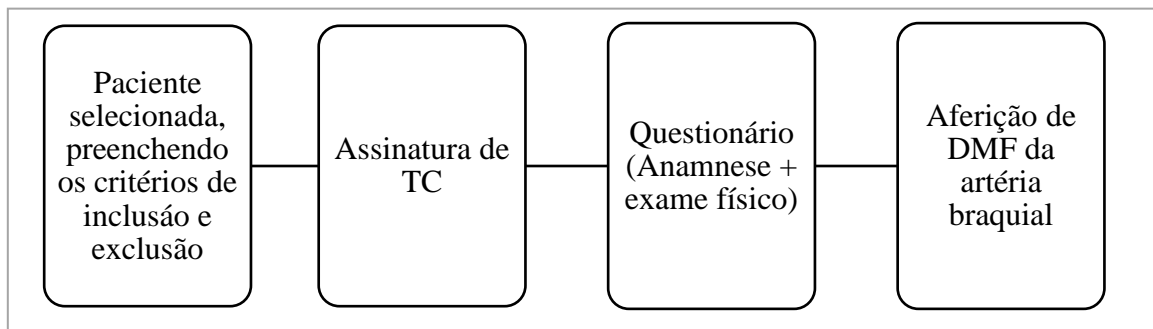


Fonte: Elaborado pela autora (2016).

Os critérios de inclusão foram: gestante com idade gestacional entre 20 e 36 semanas. Os critérios de exclusão selecionados foram: tabagismo, gestação múltipla, hipotireoidismo, hipertireoidismo, DM pré-gestacional, infecção aguda do trato urinário, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção por sífilis na gestação, infecção por toxoplasmose na gestação, lesão renal prévia e hipertensão arterial crônica (HAS).

Avaliação da DMF da artéria braquial foi realizada em todas as gestantes entre as 20 e 36 semanas de idade gestacional, utilizando um método ultrassonográfico, conforme técnica descrita a seguir (CELERMAJER *et al.*, 1992; CUNHA FILHO *et al.*, 2010). No momento da aferição da DMF da artéria braquial, as pacientes também realizavam uma ultrassonografia com análise de dopplerfluxometria das circulações materna, fetal e placentária (artérias uterinas maternas e artérias umbilicais e cerebral média fetais), com estimativa de peso fetal (biometria fetal) e com avaliação do índice de líquido amniótico. O Organograma 2 apresenta o fluxograma de desenvolvimento da pesquisa.

Organograma 2 – Fluxograma de desenvolvimento da pesquisa



Fonte: Elaborado pela autora (2016).

As aferições foram realizadas por dois médicos do serviço de ginecologia e obstetrícia, com experiência em ultrassonografia, e foi estimada a variabilidade interobservador. O coeficiente de correlação intraclasse estimado entre os dois aferidores foi de 0,69, indicando uma concordância substancial. Os quais foram cegados quanto aos grupos, não sabendo quem eram as gestantes diabéticas sem quem eram as controles.

Na investigação de marcadores de risco, utilizamos questionários, os quais foram aplicados às pacientes após o esclarecimento de dúvidas e o preenchimento do termo de consentimento. Foram registrados os dados clínicos de história familiar e de história médica pregressa. Os dados atuais, incluindo uso de medicamentos e os dados coletados do exame físico das pacientes, como aferição de peso, altura e pressão arterial, dentre outros, podem ser visualizados no Anexo 1.

6.1 DELINEAMENTO

Estudo observacional caso-controle (HULLEY *et al.*, 2015).

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

População: Gestantes.

Amostra: Gestantes do ambulatório de obstetrícia do HSL da PUCRS e da internação obstétrica do HSL.

6.3 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

- 1 Diabetes Mellitus Gestacional: O rastreamento do DMG é realizado rotineiramente no primeiro trimestre com a dosagem da glicemia de jejum e, posteriormente, no segundo trimestre de gestação, com o teste de tolerância à glicose (TTG) uma e duas horas após ingestão de 75 gramas de glicose; o segundo só é realizado caso o primeiro rastreamento fosse negativo. Os critérios utilizados para diagnóstico de DMG, conforme a ADA e a IADPSG, foram: glicemia de jejum (GJ) maior ou igual a 92 mg/dL (5,1 mmol/L), glicemia após 1 hora, maior ou igual a 180 mg/dL (10.0 mmol/L) e após 2 horas, maior ou igual a 153 mg/dL (8,5 mmol/L). Entretanto, glicemia de jejum no primeiro trimestre superior ou igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L), hemoglobina glicada (HbA1C) maior ou igual a 6,5 por cento, ou ainda glicemia randômica maior ou igual a 200mg/dl (11,1mmol/L) faziam diagnóstico de diabetes prévio à gestação, caracterizando um critério de exclusão.
- 2 Hipertensão arterial sistêmica na gestação: a HAS crônica é definida por hipertensão registrada antes da gestação, no período que precede à vigésima semana de gravidez, ou quando permanece além de doze semanas após o parto. A definição de hipertensão na gravidez considera os valores absolutos de PA sistólica, maior ou igual a 140 mmHg, associado ou não à PA diastólica, maior ou igual a 90 mmHg. A PA diastólica deve ser identificada pela fase V de Korotkoff (MALACHIAS *et al.*, 2016).
- 3 Síndrome de pré-eclâmpsia: para o diagnóstico de síndrome de pré-eclâmpsia foi

considerado a pressão arterial, maior ou igual a 140/90mmHg associada à proteinúria de 24h acima de 300mg ou relação proteinúria/creatinúria, maior que 0,3. Foi subdivida em dois grupos: pré-eclâmpsia precoce e tardia (esta última com idade gestacional superior ou igual a 34 semanas de gestação). Foi considerado o diagnóstico de PE quando não havia história prévia à gestação de HAS e a pressão arterial normalizava após 12 semanas do parto, e os diagnósticos de PES quando havia HAS prévia à gestação ou HAS doze semanas após o parto (MOL *et al.*, 2016).

- 4 Função endotelial: a função endotelial foi avaliada utilizando-se a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Essa medida representa a dilatação da artéria braquial, avaliada através de ultrassonografia, em resposta a um estímulo vasodilatador, o qual é realizado com um manguito que gera uma oclusão temporária do vaso (CELERMAJER *et al.*, 1992). As pacientes permaneciam 10 minutos em repouso na posição supina, não podiam ingerir café preto 8 horas antes do estudo, e a temperatura da sala era controlada. O estudo ultrassonográfico bidimensional era realizado com transdutor linear (LA523) do aparelho do aparelho MyLab™70 XVision (fabricado por Esaote, Itália), no modo B, através da aquisição de imagens longitudinais da artéria braquial em um ponto 5 cm proximal à fossa ante cubital. O segmento da artéria braquial com imagem mais nítida era utilizado para fazer a aferição do diâmetro, distância entre a parede anterior e posterior do vaso. A primeira aferição ocorreu em repouso, antes do estímulo vasodilatador. O aumento do diâmetro foi induzido utilizando-se o manguito do esfigmomanômetro utilizado para aferição da pressão arterial, escolhido conforme a circunferência braquial da paciente. O manguito era insuflado até 20-30 mmHg acima da pressão sistólica (medida no início do exame), mantido por 5 minutos, e desinflado após, retirando o sistema de compressão. A dilatação vascular e a hiperemia reativa eram observadas. Sessenta a noventa segundos após desinflar o manguito, o diâmetro da artéria braquial era novamente medido (diâmetro da artéria braquial na hiperemia reativa), durante a fase diastólica final na artéria braquial, momento em que o calibre do vaso deve ser medido. A DMF é expressa por uma porcentagem, que representa a mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal (CELERMAJER *et al.*, 1992; MOENS *et al.*, 2005; VIEIRA *et al.*, 2013). Calculada conforme a fórmula a seguir: $DMF (\%) = [(diâmetro da artéria braquial na hiperemia reativa - diâmetro basal da artéria braquial) / diâmetro basal da artéria braquial] \times 100$.

- 5 Marcadores de risco: história prévia de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou diabetes gestacional, hipertensão arterial sistêmica, história familiar, síndrome antifosfolípido, doença renal crônica, obesidade, gestação múltipla, idade materna avançada (MOL *et al.*, 2016).
- 6 Análise dopplerfluxometria materna e feto-placentário: análise Doppler de onda pulsátil das artérias umbilical e cerebral média fetal e das artérias uterinas maternas, realizado com transdutor convexo (CA 541) do aparelho MyLab™70 XVision (Fabricado por Esaote, Itália). O sistema de ultrassom deve gerar uma onda de velocidade de fluxo (OVF), mostrando toda a forma de onda Doppler espectral e a aferição dos traçados ocorrerá automaticamente, estimando-se o pico de velocidade sistólica (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e velocidade máxima média da OVF e os índices de pulsatilidade (IP) e de resistência (IR).

6.4 VARIÁVEL PRINCIPAL

- Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial.

6.5 ÉTICA

Este Projeto faz parte da linha de pesquisa da nefrologia que estuda os distúrbios hipertensivos da gestação, com termo de consentimento livre e esclarecido da linha de pesquisa em nefrologia: hipertensão na gestação (TCLE), aprovado pelo CEP em 31-5-2005 (Of. n° 440/05)-CEP e aprovado pelo CONEP registro 11972, atualizado conforme Resolução n° 466 de 12-12-2012 e aprovado pelo CEP em 5-1-2016 (Parecer n° 1.383.972), fornecido em duas vias aos pacientes, sendo que uma permanece arquivada e outra é de propriedade do paciente. O TCLE pode ser encontrado no Anexo 2.

O estudo foi protocolado e aceito pela comissão científica do Hospital São Lucas da PUCRS e pela Plataforma Brasil (Protocolo: CAAE 50097015.6.0000.5336). Apresentando riscos mínimos às pacientes incluídas no estudo, relacionados ao potencial desconforto transitório com a insuflação do manguito por 5 minutos na fase de oclusão da artéria braquial.

6.5.1 Fonte financiadora

Financiamento próprio.

Este projeto foi desenvolvido na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas, no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS e no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cáculo do tamanho da amostra foi realizado com a supervisão epidemiológica e estatística do Professor Mário Wagner, considerando um erro alfa de 0,05, um poder de 90% e uma magnitude de efeito de 0,8. Com poder de detectar diferenças maiores ou iguais a 0,8 desvio padrão, ou seja, 80% do tamanho do desvio padrão da característica, detectando diferenças a partir de 6,4 unidades de DMF. O número estimado por grupo é de 35 indivíduos, totalizando 70 pacientes.

Os dados clínicos e demográficos foram descritos em média e desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil de acordo com a distribui o simétrica ou assimétrica dos mesmos. A compara o entre os dados dos grupos foi realizada utilizando os testes U de *Mann-Whitney-Wilcoxon* ou Teste t de *Student* ou teste *Qui-quadrado de Pearson* quando apropriado. Toda a análise estatística, incluindo a estatística descritiva, foi realizada no programa R para Windows.

7 RESULTADOS

Serão apresentados os resultados descritivos dos dados coletados durante a execução e a análise estatística, além de apresentar artigo científico submetido a uma revista científica (*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology official journal*, fator de impacto de 4,197 segundo o *Journal Citation Reports*) e encontra-se no Apêndice A.

7.1 RESULTADOS GERAIS

O presente estudo, um caso controle, compreendeu uma amostra com setenta e duas pacientes, as quais formaram dois grupos distintos: um composto de trinta e seis pacientes-controle; e outro contendo o mesmo número de gestantes com diagnóstico de diabetes gestacional durante o pré-natal.

Os dados clínicos e demográficos coletados antes do exame ultrassonográfico demonstraram similaridade entre os grupos, conforme ilustrado na Tabela 1. Entretanto, alguns dados foram discordantes entre os grupos. As gestantes do grupo com diabetes gestacional apresentavam índice de massa corporal (IMC) basal, ou seja, pré-gestacional significativamente maior que as gestantes do grupo-controle. Similarmente, como já era esperado – pois o nível glicêmico é o critério utilizado para definir o diagnóstico de diabetes gestacional –, as gestantes com diabetes gestacional apresentaram níveis glicêmicos significativamente maiores que as gestantes-controle. Tanto no rastreamento do primeiro trimestre com a dosagem da glicemia de jejum ($78,8 \text{ mg/dl} \pm 6,4$ e $94,2 \text{ mg/dl} \pm 13,2$ nos grupos controle e DMG, respectivamente, valor $p=0,004$) quanto no do segundo trimestre com o teste de tolerância à glicose após ingestão de 75 gramas de glicose (a média da GJ foi de $75,2 \text{ mg/dl} \pm 4,7$ e de $95,9 \text{ mg/dl} \pm 8,5$ nos grupos-controle e DMG, respectivamente, com valor $p<0,001$; a média da glicemia 1 hora após ingestão de 75 gramas de glicose de $114,2 \text{ mg/dl} \pm 25,4$ e $166,7 \text{ mg/dl} \pm 42,9$ nos grupos controle e DMG, respectivamente com valor $p=0,006$). Os dados citados também podem ser visualizados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas basais das gestantes

Características	Grupo controle (n= 36)	Grupo diabetes (n= 36)	P
Idade – anos	27,8 (± 8,2)	28,8 (± 7,1)	0,57 †
Gestações – n° (%)			0,67 ‡
Primeira	13 (36,1)	13 (36,1)	
Segunda	9 (25,0)	12 (33,3)	
Terceira ou mais	14 (38,9)	11 (30,6)	
Idade gestacional - semanas	29,8 (± 4,5)	29,8 (± 4,4)	0,99 †
IMC basal – (Kg/m ²)	26,7 (± 4,3)	31,4 (± 7,4)	0,004 †*
PAS – mmHg	112,9 (± 10,4)	115,9 (± 11,3)	0,24 †
PAD – mmHg	69,9 (± 9,7)	70,5 (± 10,1)	0,52 †
GJ – mg/dl	78,8 (± 6,4)	94,2 (± 13,2)	<0,001 †*
TTG – mg/dl			
GJ	75,2 (±4,7)	95,9 (± 8,5)	<0,001 †*
1 hora	114,2 (± 25,4)	166,7 (± 42,9)	0,006 †*
2 horas	95,8 (± 18,2)	126,6 (± 48,8)	0,03 †
História familiar de HAS – n°(%)	24 (68,6)	22 (62,9)	0,61 ‡
História familiar de PE – n° (%)	10 (28,6)	5 (13,9)	0,13 ‡
História familiar de diabetes – n° (%)	20 (57,1)	22 (62,9)	0,63 ‡
PE prévia – n° (%)	1 (2,8)	5 (13,9)	0,09 ‡
DGM prévio – n° (%)	1 (2,8)	4 (11,1)	0,16 ‡

† - teste t / ‡ - teste Qui-quadrado de Pearson / * - valor estatisticamente significativo.

Dados apresentados como média (desvio padrão) ou frequência (percentagem). IMC: Índice de massa corpórea, PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica, GL: Glicemia de jejum, TTG: teste de tolerância a glicose, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, PE: pré-eclâmpsia, DMG: Diabete melittus gestacional

Fonte: Elaborado pela autora (2016).

Em relação às características clínicas e ultrassonográficas das gestantes e dos fetos, no momento da aferição, foram observadas semelhanças nas PAS e PAD maternas, nos pesos fetais estimados (PFE), nos índices de pulsatilidade (IP) das artérias umbilical e cerebral média dos fetos, nas idades gestacionais e nos IP médios das artérias uterinas maternas. Esses dados podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Aferições maternas e fetais no exame ultrassonográfico

Aferições	Grupo controle (n = 36)	Grupo diabetes (n = 36)	P
PAS – mmHg	109,1 (± 9,1)	113,3 (± 11,7)	0,10 †
PAD – mmHg	67,5 (± 7,9)	68,9 (± 7,5)	0,46 †
DMF – %	18,3 (11,9-23,3)	9,7 (5,7-14,1)	<0,001 §*
DMF <10% – n° (%)	6 (16,7)	19 (52,8)	0,001 ‡*
DMF <5% – n° (%)	1 (2,8)	7 (19,4)	0,02 ‡*
IP médio das artérias uterinas	0,87 (± 0,3)	0,98 (± 0,3)	0,17 †
IP da artéria umbilical	1,06 (± 0,2)	1,06 (± 0,2)	0,93 †
IP da artéria cerebral média	1,97 (± 0,5)	1,83 (± 0,4)	0,22 †
Idade gestacional – semanas	29,8 (± 4,5)	29,8 (± 4,4)	0,99 †
PFE – gramas	1563,1 (± 709,3)	1601,8 (± 765,9)	0,83 †
PFE p>90 - n° (%)	0 (0,0)	5 (13,9)	0,02 ‡*

† - teste t / ‡ - teste Qui-quadrado de Pearson / § - teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon test. /

* - valor estatisticamente significativo. Dados apresentados como média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) ou frequência (percentagem). PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica, DMF: dilatação mediada por fluxo, IP: índice de pulsatilidade, PFE: peso fetal estimado.

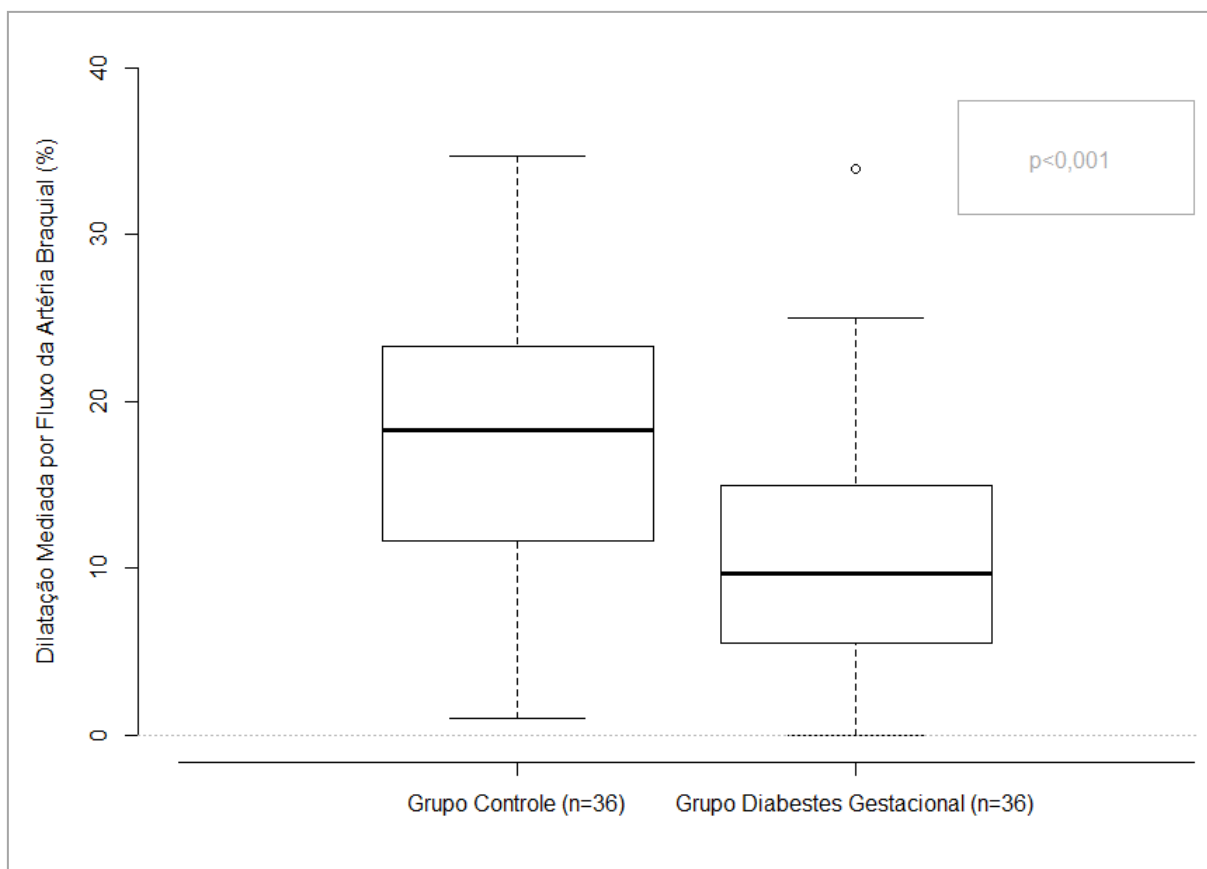
Fonte: Elaborado pela autora (2016).

A mediana da DMF da artéria braquial foi significativamente menor no grupo do diabetes gestacional do que no controle quando utilizado o teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon para compará-las. Da mesma forma, a média dessa mesma medida também

foi diferente entre os grupos ($18,1\% \pm 7,8$ e $10,9\% \pm 8,0$ nos grupos controle e DMG, respectivamente, $p < 0,001$), comparadas utilizando o teste t de *Student*. Os dados referentes à mediana estão ilustrados no box-plot no Gráfico 1.

Os percentuais de gestantes com DMF da artéria braquial menor que 5% foram significativamente maiores no grupo diabetes gestacional demonstrando acentuada disfunção endotelial. Da mesma forma, o percentual de DMF menor que 10% foi maior no grupo com diabetes do que no controle.

Gráfico 1 – DMF da artéria braquial em gestantes diabéticas e controles



Fonte: Elaborado pela autora (2016).

Como a média e a mediana da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial são muito semelhantes é possível calcular o tamanho de efeito dessa medida. Utilizando o calculador de tamanho de efeito disponibilizado pela Universidade do Colorado (<http://www.uccs.edu/~lbecker/>), o “Cohen’s d” encontrado foi de 0,90 e o tamanho do efeito r (“effect-size r”) de 0,41. Este é considerado um tamanho de efeito grande, significando que a média do grupo-controle está no percentil oitenta e dois do grupo diabetes, indicando uma não sobreposição nas duas distribuições de 51,6%.

O desfecho mais comum nos dois grupos, encontrado através de pesquisa nos prontuários eletrônicos, foi o de síndrome hipertensiva gestacional, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Dentro desse espectro grande de patologias alocadas nessa síndrome, o diagnóstico mais comum foi de hipertensão gestacional, seguido por pré-eclâmpsia. Nenhum caso de HELLP foi observado. Porém, houve perda importante de pacientes no seguimento. Os dados podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Desfechos maternos e fetais

Desfecho	Grupo controle (n = 25)	Grupo diabetes (n = 26)	P
Parto - n° (%)			0,02 [‡]
Vaginal	21 (84)	14 (53,8)	
Cesáreo	4 (16)	12 (46,2)	
Síndrome Hipertensiva – n° (%)	5 (20)	8 (30,8)	0,38 [‡]
Hipertensão Gestacional – n° (%)	4 (80)	7 (87,5)	
Pré-eclâmpsia – n° (%)	1 (20)	1 (12,5)	
Peso Fetal – gramas	3134,6 (± 593,3)	3322,9 (±442,5)	0,21 [‡]
Peso Fetal p>90 - (%)	1 (4)	5 (19,2)	0,09 [‡]

† - teste t / ‡ - teste Qui-quadrado de Pearson / § - teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon test. /

* - valor estatisticamente significativo. Dados apresentados como média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil) ou frequência (percentagem).

Fonte: Elaborado pela autora (2016).

8 DISCUSSÃO

O presente estudo confirma a presença de disfunção endotelial em gestantes com diabetes mellitus gestacional. Observou-se que a função endotelial das gestantes com diabetes gestacional foi inferior a das gestantes controles, já que a mediana da função endotelial da artéria braquial das gestantes diabéticas foi significativamente inferior. Os resultados encontrados evidenciam essas modificações vasculares associadas à hiperglicemia gestacional. Ademais, a porcentagem de pacientes com função endotelial inferior a 5% e a 10% foi significativamente maior no grupo estudado, demonstrando pior função endotelial nas gestantes com diabetes mellitus gestacional.

Em relação aos demais dados observados no estudo, como era esperado, o nível glicêmico, tanto da glicemia de jejum quanto da glicemia no teste de tolerância à glicose (TTG), foram substancialmente maiores nas gestantes diabéticas, compatível com os critérios diagnósticos que determinavam a classificação das gestantes por grupo (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010).

Outro dado que também foi consideravelmente maior nas diabéticas foi a média do índice de massa corporal, o qual pode ser um determinante causal no desenvolvimento da patologia, já que é um fator de risco para o diabetes. Além de postulações de que a leptina do tecido adiposo possa interferir na adaptação das células beta pancreáticas necessárias ao desenvolvimento adequado do metabolismo materno à demanda metabólica da gestação (BAEYENS *et al.*, 2016).

Além da similaridade nos dados relacionados às gestantes, houve também semelhanças entre os dados fetais encontrados nos dois grupos. A idade gestacional e a vascularização das artérias uterinas não apresentaram diferença, demonstrando homogeneidade entre os grupos estudados. Os estudos atuais sobre o doppler da artéria uterina no primeiro ou no segundo trimestre da gestação demonstram que pode ser um bom método para prever pré-eclâmpsia de início precoce em pacientes com alto risco de desenvolver a síndrome (KLEINROUWELER *et al.*, 2013; VELAUTHAR *et al.*, 2014). No presente estudo, não foi observado tal dado, talvez a limitação amostral tenha interferido nesse análise, visto que o número não foi estimado especificamente para essa análise.

Da mesma forma, a circulação feto placentária também não apresentou discordância entre os fetos de gestantes diabéticas e controles. Não apresentavam resistência vascular aumentada na artéria umbilical, nem dilatação da artéria cerebral. Esses dados demonstram que no momento das aferições não havia dano impactante à circulação feto-placentária, ou pelo menos o dano não era clinicamente percebido ou possível de ser estimado por tal método de aferição. Porém, não se pode afirmar que o dano não existisse, apenas ainda não era lesivo à mãe e ao feto. O doppler das artérias umbilical e cerebrais média identifica a resposta cardiovascular fetal à hipóxia progressiva e à acidose e auxilia na discriminação de fetos constitucionalmente pequenos dos com insuficiência placentária. Desfechos adversos perinatais são incomuns em fetos com restrição de crescimento quando o doppler das artérias uterinas estão normais (O'DWYER *et al.*, 2014).

Outra característica que demonstra similaridade no desenvolvimento fetal entre os grupos é o peso fetal estimado, que foi semelhante e compatível com a idade gestacional, apresentando pesos compatíveis com percentis entre dez e noventa para a idade gestacional média nos dois grupos. No entanto, quando o peso fetal foi classificado por percentis e comprado quanto à proporção de fetos no percentil noventa, o grupo do diabetes gestacional apresentou mais fetos com macrossomia do que o grupo controle. A macrossomia fetal é caracterizada por fetos com peso acima do percentil noventa para a idade gestacional e é o desfecho adverso mais comum às gestações associadas ao diabetes gestacional e à obesidade, duas características encontradas no grupo de gestantes diabetes no presente estudo (EHRENBERG *et al.*, 2004; HILLIER *et al.*, 2008).

Entretanto, ao compararmos os pesos dos recém-nascidos entre os grupos houve similaridade, tanto na média dos pesos absolutos quanto na proporção de pesos superiores ou iguais ao percentil noventa. A perda de pacientes para avaliar tal desfecho pode ter prejudicado a análise de tal dado. Postula-se que não foi observada tal característica nos recém-nascidos das gestantes diabéticas no presente estudo, possivelmente, porque as pacientes selecionadas para formar o grupo tinham um controle adequado da glicemia, podendo constituir um potencial viés. Contudo, se esse viés fosse negativo para a análise dos resultados, não deveríamos ter encontrado diferença no dano endotelial em gestantes com diabetes gestacional controlado e, a despeito desse controle, foi encontrada diferença na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial entre os grupos.

O presente estudo veio corroborar o conhecimento dos danos vasculares relacionados ao diabetes gestacional, tendo em vista a escassez de estudos no assunto. Vários estudos avaliaram o dano vascular relacionado ao diabetes pré-gestacional, tanto Tipo 1 quanto Tipo 2, porém poucos estudos avaliaram a existência, o diagnóstico e o impacto dessa disfunção endotelial nas gestantes com diabetes gestacional.

Dentre os estudos que avaliaram a função endotelial no DMG, achados utilizaram o mesmo método ecográfico com aferição da DMF da artéria braquial em pacientes com história de DMG e em pacientes com DMG. Dos estudos que avaliaram durante a gestação, como no presente, destacam-se apenas dois que são considerados relevantes.

O primeiro, publicado em 2002, avaliou 23 gestantes com alteração no metabolismo dos carboidratos e 15 gestantes-controles, durante o terceiro trimestre de gestação e encontrou redução significativa da função endotelial, tanto no grupo com intolerância à glicose, quanto no grupo com DMG em comparação às gestantes controles (PARADISI *et al.*, 2002). No entanto, os critérios para diagnóstico do diabetes na gestação foram atualizados em 2010, logo, esse estudo ficou defasado e também prejudicado pelo tamanho amostral extremamente pequeno.

O segundo estudo, brasileiro, avaliou a DMF da artéria braquial nas gestações com DMG, e foi publicado em 2014 (GUIMARÃES *et al.*, 2014). Foi analisada a função endotelial de 42 gestantes com pré-eclâmpsia, 19 com diabetes gestacional e de 19 controles, através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, aferida no segundo e terceiro trimestre de gestação (de 25^a a 39^a semanas de gestação). Encontrou-se diminuição da função endotelial nas gestantes com pré-eclâmpsia e nas com diabetes, quando ambas foram comparadas ao grupo-controle. Entretanto, as pacientes com pré-eclâmpsia demonstraram similaridade com as do grupos diabetes. É preciso considerar que este também é um estudo pequeno que utilizou critérios antigos para a definição de DMG.

Nenhum desses estudos citados utilizaram os critérios atuais de diagnósticos do DMG. Além de apresentarem tamanho amostral reduzido, apenas um deles realizou o seguimento das pacientes com avaliação dos desfechos adversos gestacionais. Os presentes estudos, dessa forma, tentam corroborar, com esses achados, se há disfunção endotelial detectável através da DMF da artéria braquial em gestantes com diabetes gestacional, utilizando os critérios atuais, além de utilizar um tamanho amostral relativamente maior.

O DMG está relacionado a algumas alterações da função endotelial. Alguns estudos já relacionaram o diabetes com a disfunção endotelial e tentaram descrever os mecanismos relacionados a tal alteração. Os mecanismos já estudados demonstraram que essa disfunção está relacionada à síntese reduzida de fatores de relaxamento vascular derivados do endotélio, ineficiência dos fatores relacionados ao relaxamento do músculo liso vascular subjacente, sensibilidade reduzida do músculo liso aos fatores de relaxamento e aumento da síntese e da liberação de fatores endoteliais vasoconstrictores. Outros estudos encontraram evidências de que há anormalidade na produção de prostaglandina 5, assim como ocorrem nas gestantes com síndrome hipertensiva. Modelos animais já provaram que o endotelina 1 também já foi encontrada elevada no diabetes na gestação. Também já se demonstrou que as placentas de gestantes com diabetes apresentam edema e imaturidade das vilosidades, gerando distúrbios crônicos na circulação entre vilosidade e conseqüentemente redução de fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular. Ademais, a disfunção vascular associada ao peróxido nítrico também já foi descrita (ANG; LUMSDEN, 2001).

O estado pró-inflamatório induzido pela hiperinsulinemia já foi estudado por diversos pesquisadores. Dentre os achados uma das principais vias de sinalização celular associada à disfunção endotelial é a da síntese do óxido nítrico a partir do aminoácido catiônico L-arginina, essa via é modulada pela D-glicose, pela adenosina, pela insulina, pelo ATP e por outras moléculas, e encontrasse alterada no DMG (SAN-MARTIN; SOBREVIA, 2006). Marcadores de disfunção endotelial foram identificados tanto em gestantes com DMG quanto em mulheres com história de diabetes gestacional, com elevação da concentração de moléculas de adesão celular, como ICAM 1, além da E-selectina e da osteoprotegerina sérica em ambas (Jensen *et al.*, 2016; Poniedzialek-Czajkowska *et al.*, 2016). No entanto, existem alguns estudos controversos, que não encontraram elevação da molécula ICAM-1 (DIAZ-PEREZ *et al.*, 2016).

O aumento da captação de L-arginina através da síntese do transportador de aminoácidos catiônico humano e do óxido nítrico através da óxido nítrico sintase endotelial também estão descritos como modificação inicial relacionada ao DMG. Alterações que acontecem em paralelo com a ativação de receptores purinérgicos e o aumento da concentração de adenosina na veia umbilical, com um conseqüente estado metabólico defeituoso da placenta. A disfunção endotelial relacionada a essa via está relacionada ao

surgimento final de espécies reativas derivadas do óxido nítrico, gerando estresse oxidativo e dano endotelial (GUZMAN-GUTIERREZ *et al.*, 2014).

Os efeitos da hiperglicemia sobre a angiogênese placentária foi estudada em relação ao estímulo realizado pelo fator de crescimento dos fibroblastos (FCF2) e do endotélio vascular (FCEV) e os mecanismos de sinalização molecular intrínsecos a cada mecanismo. A hiperglicemia foi relacionada à inibição de proliferação das células endoteliais em resposta ao FCF2 e não foi relacionada à inibição da estimulação via ERK1/2 induzida pelo FCVE. Assim, o DMG está relacionado a prejuízo na angiogênese placentária (ZHOU *et al.*, 2016).

Similarmente, a função endotelial das gestantes com desordens hipertensivas na gestação também apresentam alterações na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Logo, poder-se-ia estipular que a lesão endotelial de gestantes diabéticas pudesse estar relacionada ao risco de desenvolver síndrome hipertensiva na gestação, já que a disfunção é semelhante. Porém, existem poucos estudos de coorte que acompanharam essas gestantes para associar com risco para prognóstico adverso na gestação, como o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. O presente estudo não foi desenhado para tanto e não conseguiu encontrar essa correlação, necessitando de mais estudos para testar essa teoria.

A disfunção endotelial pode ter diferentes etiologias, podendo estar relacionada ao diabetes, à síndrome hipertensiva ou ainda a infecções intrauterinas. A função endotelial está alterada tanto na mãe quanto no feto e tem efeito a curto e longo prazos. O diabetes gestacional por sua vez, está associado a uma incidência aumentada de pré-eclâmpsia e é provável que tanto a hiperglicemia quanto à liberação de citocinas, especialmente TNF alfa durante a hiperglicemia, possam desempenhar um papel importante na patogênese da disfunção endotelial que conduz à pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia também está associada à liberação de TNF alfa e disfunção endotelial. Os fatores que também estão alterados em ambas patologias são a via do metabolismo da L arginina e do óxido nítrico, além da expressão do ICAM-1 e dos fatores angiogênicos como FCEV (RAO *et al.*, 2014).

A função endotelial em pacientes com síndrome hipertensiva na gestação já foi estudado por diversos pesquisadores. No Brasil, em 2010, foi utilizado o mesmo método de aferição (DMF da artéria braquial) para avaliar gestantes com pré-eclâmpsia (PE) e com pré-eclâmpsia sobreposta (PES) (CUNHA FILHO *et al.*, 2010). Encontraram maior número de pacientes com DMF inferior a 10% no grupo com PES, sugerindo que a capacidade de

dilatação das artérias das pacientes com PES é pior do que a das pacientes com PE. Já em 2013, outros pesquisadores examinaram a DMF da artéria braquial em pacientes com pré-eclâmpsia e com pré-eclâmpsia complicada (consideraram complicações quando a PE ocorria precocemente, antes das 34 semanas de idade gestacional, ou quando estava associada à eclampsia, à síndrome HELLP e a outras alterações) e encontraram menores índices da DMF nas gestantes com PE complicada, demonstrando que essas pacientes apresentam piora estatisticamente significativa na DMF quando comparadas às pacientes com PE não complicada (VIEIRA *et al.*, 2013).

Alguns estudos tentaram avaliar a função endotelial aferida através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial em gestantes no segundo trimestres de gestação (20^a a 25^a semanas de gestação) com a predisposição de desenvolver desordens hipertensivas na gestação. Em 2016, um pesquisador dentro desse contexto, avaliou 372 pacientes, destas, 40 desenvolveram PE e 23 hipertensão gestacional, porém não conseguiram demonstrar que a DMF aferida no segundo trimestre fosse um bom parâmetro independente para prever transtornos hipertensivos gestacionais (PRACIANO DE SOUSA *et al.*, 2016). Outro estudo já tinha avaliado se a DMF poderia ser um fator de predição de pré-eclâmpsia, este avaliou 487 pacientes, aferindo a função endotelial no primeiro trimestre da gestação e não considerou que a DMF pudesse prever o desenvolvimento de pré-eclâmpsia na gestação (ALVES *et al.*, 2012). Há também estudos que avaliaram a DMF no início do terceiro trimestre, como os estudos que avaliaram 74 pacientes entre 24^a e 28^a semanas, dessas, 15 desenvolveram PE e tinham uma função endotelial significativamente reduzida em relação às 59 que não desenvolveram síndrome hipertensiva (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Dessa forma, a disfunção endotelial está associada à patogênese do espectro da síndrome hipertensiva gestacional. Entretanto, ainda não está claro se a disfunção precede o desenvolvimento da gestação como fator de risco ou se o dano endotelial é decorrente exclusivamente da fisiopatologia dos eventos relacionados às desordens hipertensivas. Da mesma forma, o papel da disfunção endotelial observado nas mulheres com diabetes gestacional está permeado da mesma dúvida, necessitando de estudos complementares.

Similarmente não existem estudos correlacionando o dano endotelial vascular com a gravidade do diabetes gestacional. No entanto, muitos estudos já demonstraram a associação dessa lesão endotelial com patologias futuras acometendo mãe e feto, como a síndrome metabólica.

Com os dados encontrados no presente trabalho, sugere-se que mulheres com diabetes gestacional tenham lesão endotelial causada pelo DMG. Porém, ainda não está clara a extensão temporal desse dano endotelial, talvez a lesão seja transitória como a hiperglicemia que tende a desaparecer após o parto, ou pode ser que permaneça e que contribua com o desenvolvimento de patologias futuras. Entretanto, existem evidências que demonstram danos futuros ao feto, após o seu nascimento, relacionando diabetes gestacional com o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e aterosclerose, por exemplo (VAARASMAKI *et al.*, 2009; LOPEZ MORALES *et al.*, 2016). Podendo-se postular, portanto, que provavelmente o dano endotelial persista.

Em 2001, uma revisão sobre diabetes e a resistência vascular materna já relatava que o diabetes Tipo 1 está associado ao desenvolvimento de doenças macro e microvasculares, contribuindo significativamente com a morbidade e a mortalidade dos pacientes com tal patologia (ANG; LUMSDEN, 2001). Em 1997, um outro estudo já havia sugerido que a disfunção endotelial materna poderia contribuir com o aumento da incidência de desordens cardiovasculares em mulheres com diabetes gestacional. (KNOCK *et al.*, 1997). Os resultados do presente trabalho reforçam esses dados, demonstrando através de um método ultrassonográfico da medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial piora da função endotelial em gestantes com diabetes gestacional.

Em 2013, Mordwinkin e colaboradores estudaram os mecanismos relacionados ao estresse oxidativo em mulheres com diabetes gestacional e seus fetos, encontraram similaridade com aqueles hipoteticamente relacionados a mulheres não grávidas com diabetes mellitus do Tipo 2. Portanto, os resultados do presente trabalho também corroboram essa informação, apesar de ainda permanecer a dúvida em relação à temporalidade da alteração encontrada (transitória ou permanente), já que se trata de um estudo pequeno, em que o tamanho amostral não foi calculado para contemplar tal análise adequadamente, além disso houve uma significativa perda de segmento das pacientes, prejudicando ainda mais tal análise.

Com o intuito de esclarecer se o dano vascular é transitório ou permanente, em 2013, outros pesquisadores avaliaram a função endotelial através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial seis anos após o parto em mulheres com e sem intolerância à glicose na gestação e não encontraram diferença entre os grupos. Conclui-se, portanto, que apesar de o risco cardiovascular dar-se a longo prazo, mulheres com intolerância à glicose na gestação não apresentam disfunção endotelial seis anos após o parto (BREWSTER *et al.*, 2013) Sendo

assim, pode-se questionar se a disfunção endotelial relacionada ao diabetes gestacional é temporária e se essa disfunção, mesmo que temporária, poderia contribuir para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia nessas mulheres.

Estudos que avaliaram a disfunção endotelial através da DMF da artéria braquial a longo prazo, em mulheres com história prévia de DMG, demonstraram que a lesão macrovascular não podia ser percebida através desse estímulo. Porém, quando avaliada a microvasculatura houve dano anos após o parto e a resolução do diabetes gestacional. Assim, infere-se que existe dano vascular, no entanto este não por ser avaliado adequadamente através do estímulo com a força de cisalhamento (HANNEMANN *et al.*, 2002). Outro estudo avaliou mulheres seis anos após o parto com DMG prévio e não encontrou diferença na função endotelial aferida pela DMF, podendo corroborar com a teoria de que o dano seja apenas transitório. Contudo, observou-se risco cardiovascular elevado a despeito da não constatação da disfunção endotelial (BREWSTER *et al.*, 2013).

Outro estudo mais recente avaliou mulheres com história de DMG prévio através de outros método. Utilizou vários métodos para procurar melhor detectar e avaliar a disfunção endotelial, entre eles a videocapilaroscopia, a qual demonstrou papilas retificadas, sugerindo dano endotelial a longo prazo (ZAJDENVERG *et al.*, 2014).

Nesse mesmo contexto, pesquisadores tentaram avaliar o impacto a longo prazo da disfunção endotelial associada à síndrome hipertensiva. Em 2016, Weissgerber e colaboradores, com o intuito de esclarecer a temporalidade da função endotelial estudada através da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial em pacientes com síndrome hipertensiva, revisaram alguns artigos que comparavam a função vascular de pacientes com e sem pré-eclâmpsia. Eles incluíram na revisão estudos que avaliavam a função endotelial antes, durante e após o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e encontraram diferença entre os grupos nos três períodos estudados. Concluíram, portanto, que a disfunção vascular precedia o aparecimento da pré-eclâmpsia e que poderia contribuir com a sua patogênese. Faltam estudos que comprovem esse mesmo efeito no DMG.

Apesar de todo cuidado realizado durante o estudo, pôde-se observar alguns possíveis vieses, porque qualquer método ultrassonográfico depende de uma pessoa operando o aparelho e cada indivíduo tem sua subjetividade individual. Para tanto, foi realizada averiguação da variabilidade interobservador, com o cuidado de só realizarem aferições em

indivíduos com adequada compatibilidade. 27,8% foram realizadas por um observador e 72,2% pelo outro, podendo de alguma forma gerar algum viés de aferição dos dados a despeito dos cuidados tomados.

Uma outra possível limitação nesse estudo pode ser o tamanho amostral pequeno, contendo apenas 36 pacientes por grupo, apesar de o cálculo amostral realizado através de métodos estatísticos justamente com a finalidade de diminuir a possibilidade de os resultados deverem-se ao acaso. Porém, tal cálculo foi estimado para avaliação do desfecho principal não para o desfecho secundário, logo não se pode expandir o poder do estudo para as demais medidas realizadas.

Para evitar que o índice de massa corporal pudesse interferir na aferição da função endotelial, gerando um viés de aferição, foram utilizados manguitos adequados à circunferência braquial das pacientes. No entanto, pode ser que a gordura corporal interfira indiretamente na mensuração do método, gerando uma dificuldade técnica inerente à técnica. Porém, a obesidade está comumente associada ao diabetes e, se fosse considerada um fator de exclusão, geraria um viés de seleção, sem caracterização adequada das pacientes em estudo.

Portanto, são necessários estudos maiores e com a possibilidade de um acompanhamento em logo prazo, tanto das gestantes, quanto dos filhos, a fim de observar desfechos adversos relacionados à gestação e ao desenvolvimento pós-parto. Talvez esse método possa ser mais acurado quando comparado a algum outro exame ou dado clínico.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pôde-se observar ao longo do explanado que a gestação é um período da vida da mulher em que muitas mudanças anatômicas, fisiológicas, hormonais e autoimunes ocorrem, sendo imprescindível que o organismo se adapte a essas mudanças, do contrário, ocorrerá propensão de algumas doenças, tanto exacerbações de doenças crônicas quanto aparecimento de outras específicas da gestação.

O diabetes gestacional desenvolve-se justamente quando não há a adequada resposta endócrino-metabólica materna à maior demanda energética fetal, propiciando que outras doenças se desenvolvam, dentre elas algumas com grande risco materno e fetal como a pré-eclâmpsia, que está entre uma das principais causas de morte materna no mundo. Além disso, é possível que ocorram riscos em longo prazo, como o de desenvolver síndrome metabólica ou obesidade, podendo acometer mãe e filho.

Foi pensando nesse contexto que esse trabalho foi desenvolvido, com o intuito de ampliar o conhecimento sobre o diabetes gestacional e seus danos ao endotélio, já que este, quando disfuncional, está associado a desfechos adversos. Já foi demonstrado que existe associação entre a pré-eclâmpsia e o dano endotelial, principalmente relacionado ao metabolismo do óxido nítrico. Também já se sabe que o diabetes gestacional é um fator de risco importante para o desenvolvimento das patologias hipertensivas na gestação. Porém, pouco se conhece em relação à disfunção endotelial relacionada ao diabetes em relação à gravidade da doença e ao risco de desfechos obstétricos adversos.

Optou-se por estudar a função endotelial das gestantes, diabéticas e controles, através de um método ecográfico consolidado, a dilatação mediada por fluxo da artéria braquial. Este método foi escolhido devido à sua facilidade de execução, por ser não invasivo e por proporcionar apenas um desconforto materno no membro superior, sem expor mãe ou feto a riscos. Além disso, o serviço de ginecologia e obstetrícia do Hospital São Lucas dispõe de aparelhos de ecografia, obstetras com formação em ecografia, e experiências prévias com esse método.

Como foi encontrada disfunção endotelial detectável através da DMF da artéria braquial nas gestantes diabéticas, também foi observada maior prevalência de sobrepeso e obesidade no grupo de pacientes diabéticas, que está de acordo com os achados na literatura.

Os fetos apresentaram macrossomia fetal (peso fetal estimado na ultrassonografia) significativa nas diabéticas, contribuindo com descobertas de estudos prévios.

A macrossomia observada nos recém-nascidos foi similar entre os grupos, porém essa análise foi prejudicada com o seguimento das pacientes. Da mesma forma, os dados de desenvolvimento de síndrome hipertensiva na gestação também foram prejudicados pelo mesmo motivo.

Portanto, o presente estudo encontrou disfunção endotelial nas gestantes diabéticas através da aferição da DMF da artéria braquial, sugerindo dano endotelial relacionado ao diabetes gestacional. Porém, não foi capaz de detectar se essa disfunção endotelial está associada ao desenvolvimento de síndrome hipertensiva, nem de avaliar se a DMF poderia ser utilizada como fator de predição para desfechos adversos na gestação.

10 PERSPECTIVAS

Dessa forma, fica claro que, apesar do extenso conhecimento em relação aos mecanismos da disfunção endotelial associada ao diabetes, poucos estudos avaliaram a detecção de tal disfunção através de métodos clínicos como a DMF da artéria braquial. Os estudos existentes são pequenos e divergem quanto aos critérios utilizados para o diagnóstico do DMG. Sendo assim, faltam estudos que melhor avaliem a disfunção endotelial e a correlacionem com a gravidade do diabetes, além da escassez de estudos que avaliem seu uso como fator de predição de desfechos adversos. Entretanto, essas constatações mostram que há perspectivas interessantes de estudos futuros, em nível de pós-graduação, em pesquisas que, certamente, seriam revertidas em benefício da população feminina.

REFERÊNCIAS

- ABERG, A. et al. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 76, n. 3, p. 212-7, Mar 1997. ISSN 0001-6349. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093133> >.
- ALVES, J. A.; BRENNECKE, S. P.; DA SILVA COSTA, F. OS074. Brachial artery flow-mediated dilatation as a predictor of pre-eclampsia in the first trimester of pregnancy. **Pregnancy Hypertens**, v. 2, n. 3, p. 217-8, Jul 2012. ISSN 2210-7789. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105287> >.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. A. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. **Obstetrics and gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1122, 2013. ISSN 1873-233X.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. Supplement 1, p. S62-S69, 2010. ISSN 0149-5992.
- ANG, C.; LUMSDEN, M. A. Diabetes and the maternal resistance vasculature. **Clinical Science**, v. 101, n. 6, p. 719-29, Dec 2001. ISSN 0143-5221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724662> >.
- ASSAL, J.; GROOP, L. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. **World Health Organization**, p. 1-65, 1999.
- BAEYENS, L. et al. beta-Cell adaptation in pregnancy. **Diabetes Obes Metab**, v. 18 Suppl 1, p. 63-70, Sep 2016. ISSN 1462-8902.
- BELLAMY, L. et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 373, n. 9677, p. 1773-1779, 2009. ISSN 0140-6736.
- BENTLEY-LEWIS, R.; GRAVES, S. W.; SEELY, E. W. The renin-aldosterone response to stimulation and suppression during normal pregnancy. **Hypertension in pregnancy**, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2005. ISSN 1064-1955.
- BERNSTEIN, I. M.; ZIEGLER, W.; BADGER, G. J. Plasma volume expansion in early pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 97, n. 5, p. 669-672, 2001. ISSN 0029-7844.
- BIGGIO, J. R. et al. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. **Obstetrics & Gynecology**, v. 94, n. 5, p. 773-777, 1999. ISSN 0029-7844.
- BLANK, A.; GRAVE, G. D.; METZGER, B. E. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes

of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. **Diabetes Care**, v. 18, n. 1, p. 127-9, Jan 1995. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7698033> >.

BONEY, C. M. et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. e290-e296, 2005. ISSN 0031-4005.

BRANDÃO, A. H. et al. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by Preeclampsia. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 4, p. 931-5, Oct 2012. ISSN 0066-782x.

BREWSTER, S. et al. Endothelial function in women with and without a history of glucose intolerance in pregnancy. **J Diabetes Res**, v. 2013, p. 382670, 2013. ISSN 2314-6745. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819127> >.

BUCHANAN, T. A. et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. **Diabetes**, v. 51, n. 9, p. 2796-803, Sep 2002. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196473> >.

BUCHBINDER, A. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 186, n. 1, p. 66-71, 2002. ISSN 0002-9378.

BUTTE, N. F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 5, p. 1256s-1261s, 2000. ISSN 0002-9165.

CARPENTER, M. W. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. **Diabetes care**, v. 30, n. Supplement 2, p. S246-S250, 2007. ISSN 0149-5992.

CASTORI, M. Diabetic embryopathy: a developmental perspective from fertilization to adulthood. **Molecular syndromology**, v. 4, n. 1-2, p. 74-86, 2012. ISSN 1661-8777.

CELERMAJER, D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111-5, Nov 1992. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359209> >.

CHAPMAN, A. B. et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. **Kidney international**, v. 54, n. 6, p. 2056-2063, 1998. ISSN 0085-2538.

CHRISTINE, A.; LUMSDEN, M. A. Diabetes and the maternal resistance vasculature. **Clinical Science**, v. 101, n. 6, p. 719-729, 2001. ISSN 0143-5221.

CONDE-AGUDELO, A.; ROMERO, R.; LINDHEIMER, M. D. Tests to predict preeclampsia. **Chesley's hypertensive disorders in pregnancy**. Amsterdam: Academic Press, Elsevier, p. 189-211, 2009.

CONDE- AGUDELO, A.; BELIZÁN, J. M. Risk factors for pre- eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 107, n. 1, p. 75-83, 2000. ISSN 1471-0528.

CORALINA, C. **Vintém de cobre**. Global Editora e Distribuidora Ltda, 2015. ISBN 8526015729.

CUNHA FILHO, E. V. D. et al. Dilatação mediada por fluxo no diagnóstico diferencial da síndrome de pré-eclâmpsia. **Arq. bras. cardiol**, v. 94, n. 2, p. 195-200, 2010. ISSN 0066-782X.

CUNNINGHAM, F. G. **Williams: obstetrica (23a)**. McGraw Hill Mexico, 2011. ISBN 1456235338.

DADON, D. et al. Glucose metabolism: key endogenous regulator of beta-cell replication and survival. **Diabetes Obes Metab**, v. 14 Suppl 3, p. 101-8, Oct 2012. ISSN 1462-8902.

DI CIANNI, G. et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. **Diabetes research and clinical practice**, v. 62, n. 2, p. 131-137, 2003. ISSN 0168-8227.

DIAZ-PEREZ, F. I. et al. Post-transcriptional down regulation of ICAM-1 in feto-placental endothelium in GDM. **Cell Adh Migr**, v. 10, n. 1-2, p. 18-27, Mar 03 2016. ISSN 1933-6918.

DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*, 2009, Elsevier. p.130-137.

EHRENBERG, H. M.; MERCER, B. M.; CATALANO, P. M. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 191, n. 3, p. 964-968, 2004. ISSN 0002-9378.

FAULX, M. D.; WRIGHT, A. T.; HOIT, B. D. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. **American heart journal**, v. 145, n. 6, p. 943-951, 2003. ISSN 0002-8703.

FLOREY, L. The endothelial cell. **Br Med J**, v. 2, n. 5512, p. 487-90, 1966.

- FREEMARK, M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 65, n. Suppl. 3, p. 41-49, 2006. ISSN 1663-2826.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 1980. ISSN 0028-0836.
- GAIO, D. S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. **Hypertension in pregnancy**, v. 20, n. 3, p. 269-281, 2001. ISSN 1064-1955.
- GALE, E. A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes? **The Lancet**, v. 362, n. 9383, p. 503-504, 2003. ISSN 0140-6736.
- GANT, N. et al. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 120, n. 1, p. 1-7, 1974. ISSN 0002-9378.
- GARNER, P. et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 177, n. 1, p. 190-195, 1997. ISSN 0002-9378.
- GUIMARÃES, M. F. B. D. R. et al. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 290, n. 3, p. 441-447, 2014. ISSN 0932-0067.
- GUZMAN-GUTIERREZ, E. et al. Role of insulin and adenosine in the human placenta microvascular and macrovascular endothelial cell dysfunction in gestational diabetes mellitus. **Microcirculation**, v. 21, n. 1, p. 26-37, Jan 2014. ISSN 1073-9688.
- GÄRESKOG, M. et al. Maternal diabetes in vivo and high glucose concentration in vitro increases apoptosis in rat embryos. **Reproductive toxicology**, v. 23, n. 1, p. 63-74, 2007. ISSN 0890-6238.
- HANDWERGER, S.; FREEMARK, M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 343-356, 2000. ISSN 2191-0251.
- HANNEMANN, M. M. et al. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. **J Vasc Res**, v. 39, n. 4, p. 311-9, Jul-Aug 2002. ISSN 1018-1172 (Print) 1018-1172.

HAUTH, J. C. et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 204, n. 4, p. 327. e1-327. e6, 2011. ISSN 0002-9378.

HELKSKE, S. et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. **Molecular human reproduction**, v. 7, n. 2, p. 205-210, 2001. ISSN 1360-9947.

HILLIER, T. A. et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. **Obstetrics & Gynecology**, v. 112, n. 5, p. 1007-1014, 2008. ISSN 0029-7844.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica-4**. Artmed Editora, 2015. ISBN 8582712030.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

JAFFE, E. A. Cell biology of endothelial cells. **Human pathology**, v. 18, n. 3, p. 234-239, 1987. ISSN 0046-8177.

JAWERBAUM, A. et al. Peroxynitrites and impaired modulation of nitric oxide concentrations in embryos from diabetic rats during early organogenesis. **Reproduction**, v. 130, n. 5, p. 695-703, 2005. ISSN 1470-1626.

JENSEN, L. A.; CHIK, C. L.; RYAN, E. A. Review of gestational diabetes mellitus effects on vascular structure and function. **Diab Vasc Dis Res**, Mar 2016. ISSN 1752-8984. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940821> >.

KENNELLY, M. A.; MCAULIFFE, F. M. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 202, p. 92-8, Jul 2016. ISSN 0301-2115.

KIM, H. et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. **Nature medicine**, v. 16, n. 7, p. 804-808, 2010. ISSN 1078-8956.

KLEINROUWELER, C. E. et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 42, n. 3, p. 257-67, Sep 2013. ISSN 0960-7692.

KNOCK, G. A. et al. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 104, n. 2, p. 229-234, 1997. ISSN 1471-0528.

LOPEZ MORALES, C. M. et al. [Placental atherosclerosis and markers of endothelial dysfunction in infants born to mothers with gestational diabetes]. **Med Clin (Barc)**, v. 147, n. 3, p. 95-100, Aug 05 2016. ISSN 0025-7753 (Print) 0025-7753.

LUDMER, P. L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 17, p. 1046-1051, 1986. ISSN 0028-4793.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016. ISSN 0066-782X.

MARTIN, J. A. et al. Births: Final data for 2006. National vital statistics reports. vol. 57, no 7. **Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics**, 2009.

MCCANCE, D. R. Diabetes in pregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 29, n. 5, p. 685-99, Jul 2015. ISSN 1521-6934.

MCINTYRE, H. D.; ZECK, W.; RUSSELL, A. Placental growth hormone, fetal growth and the IGF axis in normal and diabetic pregnancy. **Curr Diabetes Rev**, v. 5, n. 3, p. 185-9, Aug 2009. ISSN 1573-3998.

MEISTER, A. [74] Methods for the selective modification of glutathione metabolism and study of glutathione transport. **Methods in enzymology**, v. 113, p. 571-585, 1985. ISSN 0076-6879.

METCALFE, J.; UELAND, K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 16, n. 4, p. 363-374, 1974. ISSN 0033-0620.

METZGER, B. E.; COUSTAN, D. R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. **Diabetes Care**, v. 21 Suppl 2, p. B161-7, Aug 1998. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704245> >.

METZGER, B. E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **N Engl J Med**, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, May 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463375> >.

MOENS, A. L. et al. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? **CHEST Journal**, v. 127, n. 6, p. 2254-2263, 2005. ISSN 0012-3692.

MOKDAD, A. H. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. **Jama**, v. 289, n. 1, p. 76-79, 2003. ISSN 0098-7484.

MOL, B. W. et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999-1011, 2016. ISSN 0140-6736.

MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. D. **Rezende obstetrícia**. Guanabara Koogan, 2010. ISBN 8527716038.

MORDWINKIN, N. M. et al. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 26, n. 5, p. 507-12, Mar 2013. ISSN 1476-4954. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046386> >.

MORELI, J. B. et al. Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 107, n. 3, p. 362-9, Mar 2015. ISSN 0168-8227.

NACHMAN, R. L.; JAFFE, E. A. Endothelial cell culture: beginnings of modern vascular biology. **The Journal of clinical investigation**, v. 114, n. 8, p. 1037-1040, 2004. ISSN 0021-9738.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION, N. R. F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-96, Apr 02 2016a. ISSN 0140-6736.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. **Lancet**, Nov 15 2016b. ISSN 0140-6736.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1513-30, Apr 09 2016c. ISSN 0140-6736.

O'DWYER, V. et al. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. **Am J Obstet Gynecol**, v. 211, n. 4, p. 420.e1-5, Oct 2014. ISSN 0002-9378.

PARADISI, G. et al. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy association with endothelial dysfunction. **Diabetes care**, v. 25, n. 3, p. 560-564, 2002. ISSN 0149-5992.

PHELPS, R. L.; METZGER, B. E.; FREINKEL, N. Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol,

and individual amino acids in late normal pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 140, n. 7, p. 730-736, 1981. ISSN 0002-9378.

PONIEDZIALEK-CZAJKOWSKA, E. et al. Intercellular Adhesion Molecule and Endogenous NOS Inhibitor: Asymmetric Dimethylarginine in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. **J Diabetes Res**, v. 2016, p. 1342643, 2016.

PRACIANO DE SOUSA, P. C. et al. Brachial artery flow mediated dilation and pulsatility index change as independent predictors for hypertensive disorders in the second trimester of pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 200, p. 94-7, May 2016. ISSN 1872-7654. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002727> >.

PRITCHARD, J. A. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 26, n. 4, p. 393-399, 1965. ISSN 0003-3022.

RAO, R. et al. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. **Adv Exp Med Biol**, v. 814, p. 69-75, 2014. ISSN 0065-2598 (Print) 0065-2598.

RAY, J. et al. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. **Early human development**, v. 64, n. 2, p. 129-143, 2001. ISSN 0378-3782.

ROBERTS, J. M.; HUBEL, C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. **Placenta**, v. 30, p. 32-37, 2009. ISSN 0143-4004.

ROBSON, S. C. et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 256, n. 4, p. H1060-H1065, 1989. ISSN 0363-6135.

SAAD, M. I. et al. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta. **Springerplus**, v. 5, p. 532, 2016. ISSN 2193-1801. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186496> >.

SAAD, M. I. et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. **Endocrine**, v. 50, n. 3, p. 537-567, 2015. ISSN 1355-008X.

SAN-MARTIN, R.; SOBREVIA, L. Gestational diabetes and the adenosine/L-arginine/nitric oxide (ALANO) pathway in human umbilical vein endothelium. **Placenta**, v. 27, n. 1, p. 1-10, Jan 2006. ISSN 0143-4004 (Print) 0143-4004.

SASS, N. et al. [151-POS]: Maternal mortality in Brazil and proportion to hypertensive disorders: A trend of stagnation. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 5, n. 1, p. 78, 2015. ISSN 2210-7789.

SELIGMAN, S. P. et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 171, n. 4, p. 944-948, 1994. ISSN 0002-9378.

SPAIGHT, C. et al. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocr Dev**, v. 31, p. 163-78, 2016. ISSN 1662-2979. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824237> >.

SURESH, M. et al. **Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics**. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN 1451114354.

THIJSEN, D. H. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 300, n. 1, p. H2-H12, 2011. ISSN 0363-6135.

TIEU, J. et al. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, 2010.

VAARASMAKI, M. et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. **Am J Epidemiol**, v. 169, n. 10, p. 1209-15, May 15 2009. ISSN 0002-9262.

VELAUTHAR, L. et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 43, n. 5, p. 500-7, May 2014. ISSN 0960-7692.

VIEIRA, M. C. et al. Flow-mediated dilatation of brachial artery as marker of preeclampsia morbidity. **International journal of cardiology**, v. 168, n. 4, p. 4424-4425, 2013. ISSN 0167-5273.

WAGNER, D. D.; FRENETTE, P. S. The vessel wall and its interactions. **Blood**, v. 111, n. 11, p. 5271-5281, 2008. ISSN 0006-4971.

WEISSGERBER, T. L. et al. Impaired Flow-Mediated Dilation Before, During, and After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Hypertension**, v. 67, n. 2, p. 415-23, Feb 2016. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711737> >.

WIER, L. M. et al. Hospitalizations related to diabetes in pregnancy, 2008. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. 2016.

ZAJDENVERG, L. et al. Precocious markers of cardiovascular risk and vascular damage in apparently healthy women with previous gestational diabetes. **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, p. 63, 2014. ISSN 1758-5996.

ZHOU, J. et al. Potential Role of Hyperglycemia in Fetoplacental Endothelial Dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus. **Cell Physiol Biochem**, v. 39, n. 4, p. 1317-28, 2016. ISSN 1015-8987.

ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO	
1. Nome:	
2. Endereço:	
3. Cidade:	Bairro:
4. Fone. ()	
5. Data da avaliação:	
6. Registro HSL:	
7. N.º do Lab:	
8. Raça: branca / mista / negra	Idade:
9. Data de Nascimento:	
HISTÓRIA FAMILIAR	
10. HAS: sim / não Parentesco: mãe / pai / outros:	
11. DM: sim / não Parentesco: mãe / pai / outros:	
12. PE: sim / não Parentesco:	
ANAMNESE	
13. DUM: G. Pn Pc A (Provocado/spontâneo) Certeza: sim / não	
14. Gestações: G. Pn Pc A (Provocado/spontâneo)	
15. 1ª ecografia: data: / / e IG: semanas e dias	
16. Tabagismo não / sim () 1 a 10 cig/dia () > 10cig/dia	
17. N.º consultas de pré-natal:	
18. Feto único / gestação múltipla	
19. ITUs na gestação atual:	
20. PNAS na gestação atual:	
21. GJ 1º trimestre:	
22. TTG (IG entre 20-24s): GJ / 1h: / 2h	
HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA	
23. Infecção urinária (repetição): não / sim (infância / fase adulta)	
24. HAS não / sim (idade ou IG no diagnóstico:)	
25. PE prévia: não / sim DM prévio: não / sim (DM1 / DM2 / DMG)	
26. Outras doenças:	
27. Drogas em uso (antes/durante a gestação):	
28. Uso de anti-hipertensivos durante a coleta:	
EXAME FÍSICO	
29. Data exame físico: / /201	
30. IG: semanas e dias	
31. PAS: mmHg PAD: mmHg	
32. Peso inicial: Kg Peso final: Kg Altura: m	
33. Membranas: íntegras / bolsa rota (horário/data:)	
DADOS DO PARTO	
34. Data:	Hora:
35. Tipo de parto: normal / cesáreo (Por quê?)	
36. Episiotomia: sim / não	Uso de fórceps: sim / não
DADOS DO RN	
37. Sexo: feminino / masculino	Apgar: 1º min e 5º min
38. IGO:	IGP (caputro):
39. Classificação: AIG / PIG / GIG	
40. Peso RN: g	Peso placentar: g

CLASSIFICAÇÃO DA GESTAÇÃO			
41. () Controle	() DMG (por GJ ou TTG – IG:)		
() Hipertensão gestacional	() Insuficiência renal materna		
() Hipertensão crônica	() Morte materna		
() Pré-eclâmpsia	() Morte fetal		
() Pré-eclâmpsia sobreposta	() AVC		
() Eclâmpsia	() CIUR		
() HELLP	() Prematuridade		
() Internação em TUI	() Internação em UTI neonatal		
() DPP	() Outros: ()		
Observações			
42. Observações			
AFERIÇÕES			
43. 1ª Aferição	Diâmetro inicial: mm	Diâmetro final: mm	DMF: %
semanas / dias	PAS: mmHg	PAD: mmHg	PFE: g
(24-32semanas)	Artéria uterina D	velocidade de fluxo: IR:	
/ /	Artéria uterina E	velocidade de fluxo: IR:	
/ /	Artéria umbilical	IP: IR:	
/ /	Artéria Cerebral Média	IP: IR:	
2ª Aferição	Diâmetro inicial: mm	Diâmetro final: mm	DMF: %
semanas / dias	PAS: mmHg	PAD: mmHg	PFE: g
(28-36semanas)	Artéria uterina D	velocidade de fluxo: IR:	
/ /	Artéria uterina E	velocidade de fluxo: IR:	
/ /	Artéria umbilical	IP: IR:	
/ /	Artéria Cerebral Média	IP: IR:	
EXAMES LABORATORIAIS			
Data dos exames:			
IG: semanas / dias	Hematócrito: %	TP (RNI): / (%)	
	Hemoglobina: g/dL	KTTP: seg/seg	
	Leucócitos totais: uL	Fibrinogênio: mg/dL	
	Bastonetados: %	TGO: u/L	
	Segmentados: %	TGP: u/L	
	Basófilos: %	LDH: u/L	
	Eosinófilos: %	BD: mg/dL	
	Monócitos: %	BI: mg/dL	
	Linfócitos: %	TSM (ABO/Rh): /	
	Plaquetas: mil	Creatinina: mg/dL	
	Proteína de amostra (P):	mg/dL	
	Creatinúria de amostra (C):	mg/dL	
	Relação P/C em amostra:		
	Proteína 24h:	mg/24h	
	Creatinúria 24h:	mg/24h	
	Glicemia de Jejum:	mg/dL	
EQU: / dens= / prot= (+) / hem= (+) leuc= (p/c) /			
pH= (p/c) / Céls: (p/c)			
hem= (p/c) / Céls: (p/c)			

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROJETO MESTRADO DANIELE SPAREMBERGER OLIVEIRA &

N.º

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO LINHA DE PESQUISA EM NEFROLOGIA: HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

TCLE aprovado pelo CEP em 31-5-2005 (Of. n° 440/05) – CEP e aprovado pelo CONEP; Registro 11972

TCLE atualizado conforme Resolução n° 466 de 12-12-2012

Aprovado pelo CEP em 5-1-2016 (Parecer 1.383.972)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre GESTAÇÃO E PRESSÃO ARTERIAL.

I Sobre a Pesquisa

A presente linha de pesquisa avalia aspectos da gravidez, como pressão sanguínea e pressão alta na busca do aumento de conhecimento, alívio do sofrimento e melhora da saúde de mulheres e crianças. Esta Linha de Pesquisa é parte do Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina e do Laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Nos estudos serão avaliados diversos aspectos que podem influenciar na doença, tais como: substâncias presentes no sangue, na urina, na placenta ou em tecidos; função dos vasos sanguíneos; função das células; função de órgãos, como os rins; sensibilidade gustativa ao sal; fatores genéticos e composição corporal.

II Justificativa e Objetivo da Pesquisa

A ideia é estudar fatores que possam ser importantes para a ocorrência da doença pré-eclâmpsia, que é a elevação da pressão arterial na gestação com perda de proteína na urina. Esses testes poderão ajudar a diagnosticar as pessoas em risco ou com esta condição, ou eventualmente auxiliar na formulação de novos tratamentos.

III Procedimentos a serem utilizados

Caso o participante concorde, após assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual será fornecido em duas vias, serão perguntados dados de sua história médica, coletado um volume de sangue venoso e/ou urina antes e depois do parto, além das coletas dos exames de rotina. Alguns dos estudos desta linha de pesquisa avaliam outros

aspectos e também poderão ser coletadas amostras de sangue do cordão umbilical após o parto e amostras da placenta, e/ou avaliação da função dos vasos por ecografia, e/ou medida da sensibilidade gustativa ao sal. Em alguns estudos, será avaliada a presença de marcadores genéticos. Os genes a serem estudados são extraídos do sangue ou da placenta, tentando identificar especificamente os possíveis causadores desta doença.

Você poderá ser convidada a realizar acompanhamento clínico após o parto com o grupo no Ambulatório de Nefrologia. Este grupo atende e acompanha pacientes com hipertensão arterial sistêmica, doença hipertensiva da gestação (entre elas pré-eclâmpsia). As mulheres que desenvolvem complicação durante a gestação, têm um maior risco de doenças vasculares no futuro. A ideia do grupo é acompanhar estas mulheres, em longo prazo, com finalidade de observar a evolução, detectar fatores de risco ou sinais de doença, encaminhando a prevenção e/ou tratamento destes. Meses após o parto, poderá ser solicitado um exame de imagem dos rins que visa detectar a presença de cicatrizes nos rins de mulheres em risco (cicatrizes são mais comuns em mulheres que desenvolveram hipertensão na gestação). Essas avaliações não interferirão nos seus cuidados da rotina clínica.

Para que os estudos possam ser realizados, é necessário que você faça a opção autorizando ou não a coleta dos diferentes materiais ou realização dos exames:

- Urina: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Sangue: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Placenta: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Análise genética: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Exame de imagem dos rins: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Ecografia dos vasos: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Sangue do Cordão Umbilical: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Sensibilidade Gustativa ao Sal: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Acompanhamento ambulatorial: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)
- Análise da composição corporal: AUTORIZO (Favor escrever SIM ou NÃO)

IV Confidencialidade

O Entrevistador certificou-se que as informações fornecidas por mim terão caráter confidencial. As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

V Material em estudo e armazenamento

Seu material será armazenado e congelado em um Biorrepositório localizado no IPB (Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS) até a análise pelos colaboradores do Laboratório de Nefrologia da PUCRS, até a conclusão do estudo. Este biorrepositório foi aprovado pela CONEP sob número B-020 (Biobanco e Biorrepositório da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS). Entretanto, a qualquer momento você poderá solicitar o descarte do seu material, caso não queira mais participar.

Havendo a necessidade de fazermos novas análises com o material coletado, será novamente solicitada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para realizar a avaliação adicional. Você pode deixar autorizado o uso desse material armazenado ou pode solicitar que seja contatada para autorizar (ou não) novos estudos assinando novo termo de consentimento.

- SIM: autorizo futuros estudos com o material armazenado.

- NÃO: quero ser informada e quero assinar novo termo de consentimento.

Os resultados da pesquisa estarão disponíveis a você em qualquer momento por qualquer motivo. Questionamos se você gostaria de ser comunicada sobre o resultado do estudo. É necessário que você faça a opção escrevendo:

SIM ou NÃO: QUERO SABER O RESULTADO DA PESQUISA. Formas de contato:
Telefone () _____ ou Cel.: () _____.

VI Riscos e benefícios

Os riscos ou desconfortos dessa pesquisa são considerados mínimos. Esta pesquisa não lhe trará nenhum tipo de discriminação individual ou coletiva. Como benefícios, a presente pesquisa se propõe a colaborar com o conhecimento sobre a gestação e suas doenças relacionadas com o controle da pressão arterial, não trazendo riscos diretos para as pacientes participantes.

VII Custo de participação, liberdade de abandono e garantia de privacidade

A sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e você pode desistir a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento e sem a necessidade de explicar o motivo.

Autorização

Eu, _____ fui informado(a) pelo(a) _____ dos objetivos e justificativas dessa pesquisa de forma bem clara e detalhada. Recebi informações sobre cada passo que estarei envolvida. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Estou ciente que as informações por mim fornecidas serão mantidas em segredo e usadas somente para estudos da gestação e pressão arterial do grupo de Nefrologia da PUCRS. Fui informada que se existirem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização, conforme estabelece a lei. Também sei que não terei nenhum custo que seja relacionado à pesquisa. Caso surjam novas perguntas sobre este trabalho, posso entrar em contato com os pesquisadores: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo e Bartira Ercília Pinheiro da Costa pelos seguintes telefones (+51) 3336 7700, 3336 9599 ou 3320 3000 – Ramais 3174 ou 2344, para qualquer dúvida como participante deste estudo. Sob as condições acima mencionadas, concordo em participar do presente estudo.

VIII Qualquer dúvida ou intercorrência

Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP-PUCRS) no telefone: (+51) 3320 3345. Localizado à Avenida Ipiranga, 6681, Prédio 40, sala 505, CEP 90619-900, nos seguintes horários: das 8h às 11h30min e das 14h às 17h30min. Alternativamente, poderá entrar em contato com o Pesquisador Responsável: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo no telefone (+51) 3336 7700 que trabalha no HSL – Hospital São Lucas da PUCRS, localizado na Avenida Ipiranga, 6690. Telefone: (+51) 3320-3000. E-mails: cepolif@pucrs.br e/ou bart@pucrs.br.

O Comitê de Ética possui a função de pronunciar-se quanto aos aspectos ético-metodológicos da pesquisa que envolve seres humanos visando garantir a observância das normas e diretrizes pertinentes, promovendo o desenvolvimento da pesquisa eticamente correta.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovando-o e assinando-o após lê-lo com todo o cuidado possível. Assinei também cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que ficará retida pelo entrevistador para guarda pelo grupo de pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

Participante da Pesquisa ou Representante Legal

Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário (ou de seu representante legal) para a participação nesta pesquisa.

Pesquisador Responsável ou Entrevistadores

Equipe Participante

Pesquisadores Responsáveis: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo e Bartira Ercília Pinheiro da Costa.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad