



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – Unesp
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Programa de Pós-Graduação em Ginecologia Obstetrícia e Mastologia

**DOPPLERVELOCIMETRIA NAS GESTAÇÕES COMPLICADAS POR
HIPERGLICEMIA – CURVA DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE
DA ARTÉRIA UMBILICAL**

Isabel Cristina Franco Salem Llanos

Botucatu
2013

Isabel Cristina Franco Salem Llanos

**DOPPLERVELOCIMETRIA NAS GESTAÇÕES COMPLICADAS POR
HIPERGLICEMIA – CURVA DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE
DA ARTÉRIA UMBILICAL**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia. Área de concentração: Tocoginecologia, para obtenção do título de Mestre.

Profa. Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Orientadora

Dra. Cláudia Garcia Magalhães

Coorientadora

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Llanos, Isabel Cristina Franco Salem.

Dopplervelocimetria nas gestações complicadas por hiperglicemia – curva do índice de pulsatilidade da artéria umbilical / Isabel Cristina Franco Salem
Llanos. – Botucatu: [s.n.], 2013

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Iracema Mattos Paranhos Calderon

Coorientador: Cláudia Garcia Magalhães

Capes: 40101150

1. Dopplervelocimetria. 2. Hiperglicemia – Complicações e sequelas. 3. Diagnóstico por imagem. 4. Diabetes na gravidez – Complicações e sequelas. 5. Útero – Imagem. 6. Feto – Desenvolvimento. 7. Mulheres grávidas – Doenças.

Palavras-chave: Diabetes; Hiperglicemia; PI umbilical.



Dedicatória

DEDICATÓRIA

Carolina, minha princesa, minha melhor professora, aquela que me ensina dia a dia como ser feliz e como ser cada dia melhor.

Henrique, que mesmo sem te conhecer pessoalmente, já mostrou que vai ter o poder de mudar minha vida.

Juliana, minha querida, presente de Deus.

Juan, meu esposo, amigo e companheiro de todos os momentos. Seu amor, dedicação, paciência e incentivo foram essenciais. Só com você foi possível o cumprimento de mais uma etapa.

David e Elaine , meus pais, exemplos de vida. Com muito amor, carinho e dedicação ensinaram-me que vale a pena lutar cada dia pelos nossos sonhos.

Elaine e Silvia, minhas irmãs, queridas e companheiras.

Lucas, Felipe e Leonor, meus lindos sobrinhos e meu cunhado **Ivan**.

Família Llanos que me adotou e está sempre me apoiando em todos os desafios.

À DEUS, responsável por tudo isso.



Agradecimientos

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Professora Titular Dra. **Iracema Mattos Paranhos Calderon**,
pelos ensinamentos de conduta tanto profissional como pessoal,
pelo privilégio de tê-la como orientadora e
pelo voto de confiança em mim depositado.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. **Marilza Vieira da Cunha Rudge**, agradeço pelo exemplo que nos deu e o Norte a seguir.

Ao Prof. Dr. **Adriano Dias**, por seus ensinamentos científicos e no delineamento estatístico fundamentais para nosso estudo.

Às **médicas e amigas** da nossa querida Maternidade de Botucatu, pela ajuda em momentos de dificuldade, pelas palavras consoladoras e força na hora necessária.

À **Eleni**, funcionária da sala de ultrassonografia, grande colaboradora.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, **Aparecida, César e Célia**, pela atenção e disponibilidade.

À **Seção de Pós-Graduação** da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela atenção e presteza no atendimento.

Aos **residentes da Obstetrícia** pela ajuda na coleta de dados no ambulatório, fundamentais para a realização deste trabalho.

As mulheres, em especial as **gestantes**, fonte de nossos dados, mas principalmente por serem o motivo de nosso trabalho diário para diminuir ou minimizar as alterações gestacionais.

Enfim, **a todos** que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo.

"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê."

[Arthur Schopenhauer]



Sumário

SUMÁRIO

I. RESUMO INFORMATIVO.....	02
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	04
Referências.....	24
III. ARTIGO ORIGINAL.....	30
Resumo.....	32
Abstract.....	33
1. Introdução.....	34
2. Sujeitos e Métodos.....	36
3. Resultados.....	39
4. Discussão.....	48
5. Referências.....	54
6. Agradecimentos.....	57
IV. Anexos.....	58
Anexo 1.....	59
Anexo 2.....	60
Anexo 3.....	61



Resumo Informativo

I. RESUMO INFORMATIVO

O resultado perinatal das gestações complicadas por diabetes melito (DM) ou hiperglicemia gestacional leve (HGL) depende da qualidade do controle glicêmico materno, da avaliação do bem estar e desenvolvimento fetal e do atendimento ao recém-nascido em unidades neonatais especializadas. Esses pré-requisitos, bastante desenvolvidos nas últimas décadas, modificaram o prognóstico reservado dos recém-nascidos dessas gestações. No Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu/ Unesp (SEDG-FMB/Unesp), o exame ultrassonográfico tem sido empregado de rotina na avaliação pré-natal dos filhos de mães portadoras de DM ou HGL. Entretanto, a curva de Arduini e Rizzo, utilizada como referência para avaliação dos índices da dopplervelocimetria da artéria umbilical (DAU), foi padronizada a partir de gestações de baixo risco e pode não ser adequada para as associadas à hiperglicemia de intensidade variada. Isto reforça a necessidade de padronização de uma curva específica para essas gestações. Considerando (i) o papel da DAU na predição de resultados perinatais adversos (RPA) nas gestações de risco, (ii) a aparente limitação da curva de Arduini e Rizzo na avaliação do DAU nas gestações associadas à hiperglicemia materna e (iii) a inexistência de uma curva de índices dopplervelocimétricos, específica para essas gestações, justifica-se o desenvolvimento de uma curva de referência para os valores do índice de pulsatilidade da artéria umbilical (PI umbilical) em gestações complicadas por DM ou HGL. Este estudo teve como objetivo construir uma curva de PI umbilical, em função da idade gestacional, em gestantes portadoras de DM2, DMG e HGL.

Palavras chave: Doppler, PI umbilical, hiperglicemia, diabetes.



Revisão da Literatura

II. REVISÃO DA LITERATURA

Os distúrbios hiperglicêmicos na gestação

Diabetes mellitus (DM) é doença sistêmica que envolve alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios, proteínas e eletrólitos. De caráter crônico e evolutivo, caracteriza-se por deficiência na secreção e/ou ação da insulina, com conseqüente hiperglicemia. É processo patológico que, durante a gestação, pode repercutir na saúde materna, fetal e perinatal (1).

A gestação caracteriza estado de hiperfunção pancreática, com aumento da resistência periférica à insulina, parcialmente explicada pela presença dos hormônios diabetogênicos, entre eles: progesterona, cortisol, prolactina e lactogênio placentário. Assim, os níveis glicêmicos de jejum tendem a ser mais baixos e os valores pós-prandiais são elevados, havendo necessidade de maior produção e liberação de insulina. Nas gestantes em que não há incremento adequado na produção e liberação de insulina, desenvolve-se o *diabetes mellitus gestacional* (DMG), definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento na gravidez (1). Essa definição independe da idade gestacional e do tratamento utilizado para o controle da glicemia materna, não excluindo, portanto, a possibilidade de uma intolerância à glicose não diagnosticada ser classificada como DMG. Para definir o diagnóstico, recomenda-se a reclassificação da paciente após seis semanas do parto e, na maioria dos casos, a normoglicemia será a regra (1,2).

A hiperglicemia gestacional leve (HGL) foi identificada por Rudge em 1983, em gestantes que apresentavam alterações nas glicemias ao longo do dia, confirmadas no perfil glicêmico (PG). Foram categorizadas como grupo IB de Rudge. As gestantes desse grupo têm rastreamento positivo e diagnóstico negativo para o DMG, ou seja,

apresentam resposta normal ao teste oral de tolerância à glicose (TTG 100 / 75g). Essas gestantes são erroneamente incluídas na categoria de "pré-natal de baixo risco" e não estão sendo diagnosticadas e tratadas. Correspondem a 13,8% da população de gestantes rastreadas para o DMG (3). Somente em 2008, após os resultados do estudo HAPO (4), é que a literatura reconheceu a existência de gestações que cursavam com hiperglicemia leve, independentemente dos critérios diagnósticos do TTG.

A partir dos resultados do estudo HAPO (4), um consenso de especialistas propôs novos critérios diagnósticos para o DM na gestação. Modificações importantes foram propostas, entre elas, (i) a adoção do TTG75g como teste diagnóstico na gestação, com novos limites de normalidade e critérios diagnósticos [Jejum < 92mg/dL; 1h < 180mg/dL; 2h < 153mg/dL; apenas um valor igual ou superior a esses limites é suficiente para o diagnóstico]; (ii) uma nova classe de diabetes na gestação foi reconhecida, denominado pelos especialistas de "*overt diabetes*", com critérios diagnósticos definidos por: glicemia de jejum \geq 126mg/dL e/ou glicemia casual \geq 200mg/dL e/ou hemoglobina glicada \geq 6,5%; alterados na primeira metade da gestação; (iii) uma glicemia de jejum \geq 92mg/dL e < 126 mg/dL, em qualquer idade gestacional é critério diagnóstico para DMG, e a gestante deverá ser tratada como tal(5). Esse novo protocolo foi adotado no SEDG-FMB/Unesp em agosto de 2011.

Quando associados à gestação, tanto o DM prévio (tipo 1 ou 2) como o DMG e a HGL resultam em comprometimento materno e fetal. A hiperglicemia materna leva à hiperglicemia, e conseqüente, hiperinsulinemia fetal. A associação favorece o crescimento fetal exagerado e, entre outras complicações, a macrossomia, o aumento das taxas de cesárea, os traumas de canal de parto e a ocorrência de resultados

neonatais adversos. Entre os mais comuns, destacam-se a hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia e os distúrbios respiratórios. As malformações congênitas dependem da presença de hiperglicemia materna no início da gestação e da qualidade de seu controle, sendo mais comuns no diabetes prévio à gestação. Além destas complicações, risco elevado de óbito fetal e neonatal, decorrentes da hiperglicemia materna mal controlada, aos desfechos comuns e que devem ser prevenidos (1,3 e 6).

A assistência pré-natal é fundamental para o preparo da maternidade. Não deve ser encarada como simples assistência médica, mas como trabalho de prevenção de intercorrências clínico-obstétricas e assistência emocional. O profissional que dá assistência pré-natal deve conhecer a fisiologia da gravidez, a fisiopatologia das intercorrências clínicas e as modificações emocionais do ciclo gravídico-puerperal. Uma assistência pré-natal adequada e sua interação com os serviços de assistência ao parto são fundamentais para a obtenção de bons resultados na gestação (7).

Nesse contexto, os distúrbios metabólicos hiperglicêmicos são algumas das causas mais comuns de complicações do pré-natal, associadas à morbidade e mortalidade perinatal. O controle estrito da hiperglicemia materna influencia diretamente na melhoria dos resultados e na redução da mortalidade perinatal (3).

Assim, muita ênfase tem sido dada na avaliação fetal nessas gestações de risco, na tentativa de garantir os melhores resultados perinatais.

O efeito Doppler

A ultrassonografia com Doppler é o exame que possibilita a medida da velocidade do fluxo sanguíneo de modo não invasivo, a partir da diferença entre as frequências de ultrassom emitidas pela fonte e refletidas pelas células sanguíneas do vaso estudado, obedecendo ao princípio do efeito Doppler. De acordo com a publicação de Nimura em 1963(8), o primeiro registro do método na área médica foi de Satomura, em 1959, relacionando o Doppler no diagnóstico da aterosclerose; quase uma década mais tarde, em 1968, Ashitaka *et al.* apresentam o estudo dos vasos umbilicais no encontro científico do *Japan Society of Ultrasonics in Medicine*. Finalmente, em 1977, Fitzgerald e Drumm (9), publicaram o primeiro estudo, desenvolvido no Ocidente, sobre o uso dessa técnica não invasiva na avaliação da circulação fetal.

O princípio em que se baseia essa técnica ultrassonográfica, e do qual deriva o seu nome, é o efeito Doppler, descrito pela primeira vez em 1842, pelo matemático austríaco Johann Christian Doppler. O efeito Doppler foi definido como o fenômeno observado sempre que a fonte de ondas está em movimento em relação a um observador. Pode ser descrito como o efeito produzido por uma fonte de ondas em movimento em que se dá aparente aumento de frequência quando a fonte e o observador se aproximam. De modo inverso, a frequência diminui com o afastamento entre a fonte e o observador.

Definem-se como ultrassom as ondas sonoras com frequências acima do som audível, ou seja, aquelas com frequências maiores que 20.000 Hz. Tais ondas são emitidas por transdutores ultrassônicos piezoelétricos ao adquirirem uma carga quando comprimidos, distorcidos ou torcidos, provocando oscilações mecânicas e elétricas. Nos

aparelhos médicos, o material piezoelétrico padrão é uma cerâmica de titanato zirconato de chumbo, conhecido como PZT (abreviação dos compostos químicos constituintes do material, $PbZrTi$). Ao se aplicar uma oscilação elétrica nesse tipo de cerâmica, há produção de vibração mecânica que funciona como fonte de ondas ultrassônicas. As frequências utilizadas no exame ultrassonográfico no diagnóstico médico podem variar de 1 e 20 MHz, sendo que para a obtenção de imagens de alta resolução em vasos são usadas frequências de 7 a 12 MHz.

O uso do efeito Doppler em sonda de ultrassom possibilita a medição da velocidade do fluxo sanguíneo a partir da alteração da frequência da onda de ultrassom quando refletida pelas células sanguíneas no vaso estudado. Os primeiros estudos foram fundamentais na padronização do método, destacando-se aqueles iniciais que criaram os índices para análise dos resultados, utilizando-se da aritmética para melhor expressá-las. Subsequentemente, após análise meticulosa, foi estabelecida a técnica mais adequada para a insonação dos vasos nas diferentes especialidades médicas, constatando-se a sua reprodutibilidade. A necessidade de se estabelecerem curvas de normalidade na população normal tornou-se imperiosa para que as gestações de risco pudessem se beneficiar dos diagnósticos de anormalidade, dentro dos padrões científicos habituais.

O uso do Doppler da artéria umbilical em obstetrícia

Nos últimos 25 anos, acompanhando o aprimoramento dos aparelhos ultrassonográficos, inúmeros pesquisadores lançaram-se no campo da dopplervelocimetria obstétrica com o intuito de estudar os diversos vasos da circulação uteroplacentária, fetoplacentária e fetal.

Desde o início, os estudos envolvendo o Doppler da artéria umbilical (DAU) já demonstraram diferenças entre fetos de gestações normais e de gestações que cursavam com pré-eclâmpsia (10,11). Mais tarde, anormalidades vasculares no leito placentário em gestações com restrição do crescimento intrauterino (RCIU) também foram confirmadas pelo exame dopplervelocimétrico desses vasos (10).

A impedância nas AU diminui com o avançar da gestação. A causa é atribuída à redução na resistência placentária, decorrente do fenômeno de invasão trofoblástica, que se reflete na circulação fetal. Stuart *et al.* em 1980 (12), usando a relação S/D (ou relação A/B) como parâmetro para a avaliação do DAU, relataram queda da resistência vascular com o avanço da gestação, de 6,5 na 16^a semana de gestação para 2,5 no termo. O decréscimo mais abrupto foi observado entre 16 e 24 semanas, coincidindo com o período de ocorrência da segunda onda de invasão trofoblástica. De acordo com os autores, a redução decorreria do aumento da velocidade diastólica final ($V_{mín}$) isolado da respectiva progressão da velocidade sistólica máxima ($V_{máx}$). A pulsatilidade nesses vasos também decresce com a idade gestacional. Huisman *et al.*, 1992 (13), estudando gestações de dez a 16 semanas, observaram que, de dez a 12 semanas, o fluxo diastólico final não é detectado, ou seja, está ausente no sonograma das artérias umbilicais. Este fato também foi confirmado por Coppens *et al.* em 1996 (14). Esses últimos autores também relataram que, após 14 semanas de gestação, o fluxo diastólico final na AU está sempre presente, porém ainda apresentando valores de velocidade muito baixos.

O DAU reflete o diagnóstico da insuficiência placentária, pois avalia o funcionamento das vilosidades terciárias no leito placentário. Quando o processo de invasão

trofoblástica é inadequado, ou quando ocorre infarto placentário, há incremento da impedância nas artérias umbilicais, com consequente aumento dos índices dopplervelocimétricos. No sonograma do vaso observa-se achatamento do trecho final da curva, correspondente à velocidade diastólica final, e essa queda é a principal responsável pelo aumento nos valores dos índices. Nas situações em que a resistência vascular placentária é muito alta, com elevado grau de obliteração das vilosidades terciárias, a velocidade do fluxo diastólico final da AU pode desaparecer ou mesmo tornar-se negativa. Nestes casos, há ausência ou fluxo retrógrado frente à resistência vascular, caracterizando os fenômenos de diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR), respectivamente (Figura 1). Essas alterações são progressivas e indicam níveis distintos de gravidade (15-17).

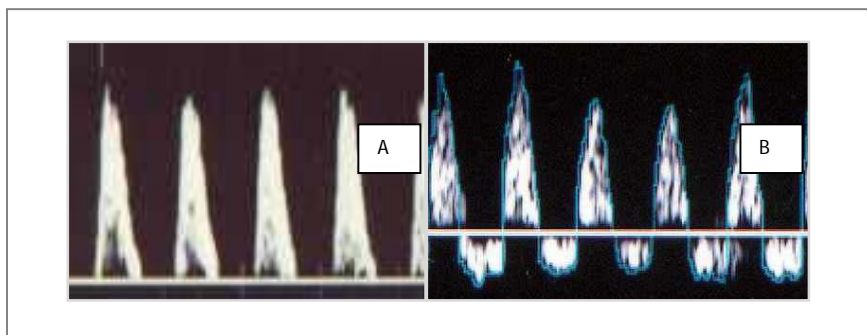


Figura 1. Sonograma da AU, característico de diástole zero (A) e diástole reversa (B)

A presença de DZ ou DR indica, portanto, diferentes graus de comprometimento vascular placentário, progressivos e com consequente deterioração da condição fetal. Tanto a DZ como a DR estão associadas a RCIU grave, acidose e sofrimento fetal. Diferentes estudos mostraram, também, sua associação com a presença de anomalias estruturais e de cariótipo fetal anormal, assim como altas taxas de morbidade e mortalidade perinatais. A taxa de óbito perinatal atingiu 21,9%, sendo que, desses, 63,6% ocorreram no grupo com DR (18).

No Brasil, DZ ou DR se associaram ao óbito perinatal em 34,3% de 143 gestações avaliadas por Miyadahira et al. em 1997(19) Em estudo posterior, com 1387 gestações de alto e baixo risco para insuficiência placentária, demonstrou-se que a incidência de DZ ou DR representam 5,1% do total de 17,4% de exames dopplervelocimétricos alterados na AU. Ainda, a dopplervelocimetria alterada nesses vasos apresentou melhor desempenho na predição de RCIU e de índices de Apgar < 7 no 1º e 5º minutos no grupo de alto risco (20).

Estudo histológico de material placentário, obtido de 140 gestações que evoluíram com DZ ou DR, observou que o infarto viloso, lesão que envolve o comprometimento vascular uteroplacentário e dano nas vilosidades secundárias, foi o achado mais frequente. Entretanto, nos casos de comprometimento placentário intenso, com evolução para DR, a presença de infartos e trombose vilosa e lesões de coagulação vascular foram significativamente maiores (21).

As curvas e os índices dopplervelocimétricos da AU

A Dopplervelocimetria da AU avalia a resistência ao fluxo sanguíneo na unidade fetoplacentária (22) e prediz o prognóstico perinatal (23,24). Trabalhos pioneiros relacionaram diferenças morfológicas na onda pulsátil da AU de gestações normais e patológicas (12,25e26). Estas observações foram confirmadas em estudos subsequentes (27,28), surgindo, a partir daí, alguns índices específicos para quantificar a velocidade do fluxo sanguíneo na superfície de troca materno-fetal.

Os índices mais utilizados são a relação sístole/diástole (relação A/B) e os índices de pulsatilidade (PI) e de resistência de Pourcelot (RI). Valores de referência foram

padronizados nas diferentes faixas de idade gestacional, com boa correlação entre os mais comumente empregados (29,30).

Em 1987, Arduini *et al.*(31) estudaram 30 gestações únicas, de baixo risco, avaliadas a cada duas semanas, a partir da 20^a semana de gestação, e com resultados neonatais normais. Utilizaram aparelho de ultrassom com Doppler pulsátil (Doppler duplex) e avaliaram o IP das artérias umbilicais, aorta torácica descendente e carótida interna fetais (os dois últimos, somente a partir da 26^a semana), totalizando 297 avaliações, variando de 15 a trinta exames, com menor número na 40^a. semana. A diferença dos valores obtidos na AU na 20^a e na 28^a semanas foi significativa. A curva dos valores do PI demonstrou queda desses valores com o avanço da gestação.

Al-Ghazali *et al.*(32) estudaram, entre outros, o DAU e apresentaram uma curva dos valores da relação S/D desses vasos, da 16^a até a 42^a semanas de gestação, com os valores dos percentis cinco, 50 e 95. Os valores do índice exibiram queda no decorrer da gestação, variando de 4,5 a 2,2 entre a 16^a e a 42^a semana. Ao comparar os resultados de parto e as alterações na avaliação dos vasos, observaram que a AU mostrou maior sensibilidade na predição da morbidade fetal, tanto no grupo de gestantes normais como naquelas de alto risco.

Hendricks *et al.* em 1989 (33) publicaram estudo da relação S/D e do IR das artérias umbilicais de 590 gestações únicas de baixo risco. Os exames foram realizados por meio de aparelhos de ultrassom com Doppler contínuo, realizados a cada duas semanas, a partir da 14^a até a 42^a semana de gestação. Nas avaliações com 14 e 16 semanas, a velocidade sistólica final foi igual a zero e, portanto, a relação S/D não foi calculada. Sobre as variáveis S/D e IR, depois de se calcularem as médias, DP e intervalo de

confiança a 95% (IC95%), realizou-se a análise de regressão para verificar a distribuição dos índices nas idades gestacionais. O número mínimo de exames foi de 25 e o máximo, de 75. Os autores obtiveram os gráficos da relação S/D e do RI, sendo que a relação S/D foi conseguida através da conversão direta da fórmula $(1/1-RI)$, que não é viável quando os valores da velocidade diastólica final é zero. Como resultado do estudo, foram construídos gráficos com as respectivas médias e percentis (P5 e P95) desses índices.

Em estudo transversal, Gudmundsson e Marsál em 1988 (34), avaliando 125 gestações únicas de baixo risco, de 20 a 42 semanas, construíram curvas de normalidade do PI e da relação S/D das artérias arqueadas e das artérias umbilicais (alça livre do cordão). A dopplervelocimetria dos vasos foi feita por meio do uso combinado de aparelhos de ultrassom com disposição de imagens em tempo real e de Doppler pulsátil. As curvas dos valores de referência foram obtidas por análise de regressão múltipla. Nesse estudo, os valores de PI médio foram mais baixos do que os observados na literatura, o que os autores atribuíram ao tamanho do filtro (maior do que 100 Hz), que pode eliminar ou diminuir as velocidades diastólicas.

Em 1989, Arström *et al.*(35) avaliaram 22 gestações normais, a partir de 25 semanas, repetindo os exames na 28, 32, 35, 38, 40 e 42 semanas. As avaliações incluíram o exame das artérias umbilicais, aorta torácica descendente e artéria cerebral média fetais. Foram construídas as curvas relação S/D, IP e IR. Nesse estudo, utilizou-se aparelho de ultrassom Doppler duplex (ultrassom de varredura setorial para obtenção de imagens e o Doppler pulsátil para estudo das frequências).

Em 1990, Arduini e Rizzo (36) publicaram o estudo transversal, para avaliar os valores normais do PI dos vasos fetais de 1556 fetos normais, entre 20 a 42 semanas de

gestação. Foram utilizados aparelhos de ultrassom com Doppler pulsátil e dispositivo de mapeamento colorido da imagem. Além das artérias umbilicais, foram avaliadas as artérias aorta descendente, renal, carótida interna e cerebral média fetais. Os coeficientes de variação inter e intraobservador foram menores que 14% para todos os parâmetros e foi possível a realização do exame da AU em todos os casos. Nesse vaso, o trecho insonado foi aquele equidistante das inserções placentária e fetal do cordão. O PI umbilical demonstrou queda progressiva durante a gestação e o modelo de regressão quadrática foi o que melhor descreveu esse fenômeno.

Ferrazzi *et al.*, 1990 (37), realizaram estudo das artérias umbilicais e das artérias cerebral média e aorta torácica fetais com aparelhos de Doppler duplex. Os exames foram realizados por seis operadores experientes; 482 gestantes de baixo risco foram incluídas no estudo das artérias umbilicais, com idade gestacional confirmada no primeiro ou no início do segundo trimestres, antes de 24 semanas de gestação. Do total, 172 gestantes foram avaliadas entre 18 e 24 semanas (1º período), 290 entre 26 e 38 semanas (2º período), e somente 20 delas foram examinadas nas idades gestacionais entre os dois períodos. No primeiro e segundo períodos, 150 gestantes foram observadas de modo longitudinal. A relação S/D e o PI da AU mostraram assimetria, exigindo a utilização de modelos de regressão linear. Relataram que os resultados dos dados obtidos longitudinal e transversalmente não apresentaram diferença significativa e o coeficiente de correlação entre os valores de PI e da relação S/D foi de 0,93. Ressaltaram, ainda, a vantagem do uso do PI em casos de DZ, em que o cálculo do S/D fica inviabilizado, ou seja, apresenta tendência ao infinito, pelo valor zero no denominador.

No estudo longitudinal de Coppens *et al* (14), publicado em 1996, 37 gestantes de baixo risco, na segunda metade do primeiro trimestre, foram submetidas à avaliação transvaginal através de aparelhos de ultrassom com Doppler colorido. Os autores demonstram que, antes da 12ª semana, o sonograma das artérias umbilicais apresenta diástole zero. Entre a 12ª e a 14ª semanas, as velocidades diastólicas começam a emergir e, depois da 14ª semana, estão constantemente presentes. Os autores referem que, nessa fase da gestação, o modelo de regressão mais adequado é o linear, tanto para o PI das artérias da circulação uterina como para a AU. Entretanto, nesse último vaso, é relatada clara tendência de queda mais acentuada entre 12 e 13 semanas, pelo aparecimento da velocidade diastólica final. Esse estudo foi o primeiro a relatar o uso do filtro de 25 a 50 Hz, diferentemente das outras publicações da época.

Em 1997, Kurmanavicius *et al.* (38) publicaram os valores de referência para o IR da AU, em estudo que também inclui a avaliação da ACM e das artérias uterinas (AUT). Selecionaram 1675 gestantes, que foram avaliadas transversalmente a partir da 24ª até a 42ª semana. Vários operadores executaram os exames e foram usados aparelhos de ultrassom com Doppler colorido. O trecho de alça livre de cordão foi acessado para estudo da artéria AU. Nesse estudo foi desenvolvida uma curva de referência do IR da AU, que apresentou decréscimo linear nos valores do IR no período estudado. Os partos prematuros e os recém-nascidos de peso pequeno para a idade gestacional (RN-PIG) não foram excluídos para, segundo o autor, evitar a criação de uma “população super normal”.

Ertan *et al.* (2003) (39) apresentaram as curvas de normalidade das AUT, AU, MCA e ATD fetais, obtidas a partir de estudo transversal, do qual participaram 370 gestantes

com feto único e sem complicações. Foram realizadas 602 medidas, por aparelhos de ultrassom Doppler, com dispositivo colorido de imagem. Utilizaram modelos de regressão cúbica para análise dos resultados e obtiveram as curvas com os valores dos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 da relação S/D, do PI e do IR dos vasos. A curva obtida das avaliações da AU mostra queda dos valores desses índices.

No estudo longitudinal realizado na Noruega, Acharya *et al.* (40) publicaram inicialmente os índices dopplervelocimétricos (relação S/D, PI e IR) obtidos da insonação da AU de alça livre do cordão (28). Em publicação subsequente (29) foram obtidas as velocidades e respectivos PI em três trechos distintos das artérias umbilicais (inserção abdominal fetal, inserção placentária e porção intra-abdominal, lateralmente à bexiga fetal). Os exames foram realizados a partir da 19^a até a 42^a semana de gestação, em intervalos de aproximadamente quatro semanas. A amostra constituiu-se de 130 mulheres brancas, não fumantes e com gestações únicas. Entretanto, as gestações que evoluíram com complicações não foram excluídas, para se evitar população supernormal. Foram utilizados modelos de polinômios fracionários para a análise das variáveis dependentes e construídas curvas de referência dos índices dopplervelocimétricos da alça livre do cordão e do PI nos distintos trechos estudados. Os autores observaram que todos os valores dos índices e das velocidades decresceram com o avançar da gestação, ratificando estudos anteriores. Demonstraram, ainda, que valores medidos na inserção fetal e na porção abdominal são mais altos que aqueles obtidos na inserção placentária.

No Brasil, Amin Jr. *et al.*, 1990 (41) estudaram amostra constituída por 290 gestações únicas, de 19 a 42 semanas, cujos recém-nascidos tiveram peso adequado para a idade

gestacional. Realizaram avaliação dopplervelocimétrica única da AU, por aparelho de ultrassom com Doppler contínuo. Quando necessário, utilizaram aparelho de ultrassom pulsátil para a obtenção de imagens em tempo real para localizar o cordão umbilical. Apresentaram a distribuição dos valores da relação S/D, IR e PI nas diversas idades gestacionais, medidas em semanas, sendo que, para o PI, a distribuição dos valores obtidos se deu automaticamente e manualmente, observando-se que a distribuição dos valores pode ter correlação do tipo linear com a variável idade gestacional. Por meio da análise de regressão linear, foram obtidas as curvas de normalidade da relação S/D, IR e PI, com intervalo de confiança igual a 95% (média, P5 e P95); todos os índices sofreram redução com o progredir da gestação. Nesse estudo, também se observou que o cálculo do PI, por método manual, apresentou melhores resultados do que o computadorizado. Os autores atribuíram o resultado ao fato de que, na análise do sonograma, o método manual permite a compensação da perda do sinal (artefato) pela estimação da frequência.

Francisco *et al.* (42) avaliaram 91 fetos, livres de malformação e com diagnóstico de DR ou DZ na AU. No momento do parto, foram avaliados os índices dopplervelocimétricos da AU, ACM e DV e correlacionados com limites variados do pH de cordão ao nascimento (pH <7,20; <7,15; <7,10 e <7,05). Os resultados evidenciaram que o PI da AU e do DV apresentaram correlação inversa com o pH de cordão, respectivamente, $r = -0,39$ ($p < 0,001$) e $r = -0,63$ ($p < 0,001$).

Em 2007, Sakamoto (43) propôs uma curva de DAU, incluindo 154 gestantes brasileiras de baixo risco, submetidas a 897 exames, entre a 14^a e 42^a semana de gestação. Este estudo foi o pioneiro ao determinar limites de normalidade para esse e outros índices

dopplervelocimétricos da população brasileira. Infelizmente, os dados apresentados em forma de tese, ainda não foram publicados e não puderam ser validados.

O Doppler da AU nas gestações associadas à hiperglicemia

As evidências científicas indicam que o uso da Dopplervelocimetria em gestações de alto risco diminui o índice de morte perinatal, a necessidade de indução do parto e o número de internações hospitalares, sem qualquer efeito adverso. Os revisores da Biblioteca Cochrane concluem que este tipo de exame parece favorecer o acompanhamento obstétrico adequado e reduzir o risco de morte perinatal (44).

Classicamente, DAU é exame de elevada especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico da RCIU e da hipóxia perinatal (45-48). Nas gestações complicadas pelo diabetes, o papel desse exame ainda não está definido.

De acordo com alguns autores, o DAU teria benefícios no diabetes pré-gestacional, de longa evolução, e complicado por vasculopatia ou hipertensão arterial, e consequente RCIU, independentemente da qualidade do controle glicêmico (49-51). Outros resultados também relacionaram o valor aumentado da relação S/D ao pior prognóstico perinatal, sem interferência dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}) no terceiro trimestre da gestação (52)

Em oposição, a relação A/B alterada na AU, associada a níveis de glicemia materna > 120mg/dL, resultou na maior ocorrência de morte fetal e morbidade neonatal (53). Comparado à cardiotocografia e ao perfil biofísico fetal, o DAU demonstrou melhor desempenho na predição de RPA nessas gestações associadas ao diabetes ou à hiperglicemia materna. Na opinião dos autores, o resultado normal nesse exame poderia auxiliar na decisão de se aguardar o trabalho de parto espontâneo (54).

Posteriormente, o estudo de Fadda *et al.* em 2001 (55) reforçou esses achados, demonstrando que, mesmo na ausência de hipertensão arterial, o PI umbilical alterado se associou a níveis elevados de glicemia materna, com aumento da resistência vascular placentária e maior risco de complicações fetais e neonatais. Isto reforçaria a necessidade de controle glicêmico rigoroso e avaliação constante do bem estar fetal.

Poucos estudos avaliaram a vascularização placentária, associada ou não aos resultados de DAU, nas gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia. Poucos estudos. O resultado anormal no exame ultrassonográfico se associou à maior ocorrência de obstrução vascular nas vilosidades placentárias de gestantes portadoras de diabetes mais avançado (56).

A associação hipóxia intrauterina e hiperglicemia materna, com conseqüente alteração vascular placentária, é fator conhecido na fisiopatologia do comprometimento fetal intrauterino. O aporte excessivo de glicose ao meio intrauterino, facilitado por receptores específicos na membrana placentária, resulta em prejuízo na formação e desenvolvimento da placenta e, conseqüentemente, no crescimento e oxigenação fetal (57-59). A hiperglicemia materna também foi relacionada à queda na síntese e atividade de óxido nítrico nos vasos vilositários, sugerindo hipóxia tecidual placentária (60).

Estudo anterior do nosso grupo demonstrou que, independentemente de hipertensão arterial ou vasculopatia associadas ao diabetes materno, quanto maior os níveis de glicose, e de hipóxia correspondente, menor o número de vasos e vilosidades placentárias. Em contrapartida, níveis mais baixos de hiperglicemia materna estimularam a proliferação vascular vilositária, em resposta aos menores níveis de hipóxia intrauterina (61). Esses resultados estão de acordo com o modelo hipotético da resposta adaptativa da placenta à hipóxia nas gestações complicadas pelo diabetes, proposto por Desoye & Myatt (59). Mais recentemente, foram ratificados pela

associação entre níveis de hiperglicemia materna e alterações vasculares placentárias decorrentes de hipóxia (62,63).

Assim, se o DAU avalia a resistência vascular placentária, níveis elevados de hiperglicemia materna, e correspondente hipóxia intrauterina, deveriam alterar a circulação fetoplacentária e os resultados do DAU. Entretanto, nessas gestações específicas, nem todos os casos de comprometimento fetal cursam com índices elevados do DAU. Do ponto de vista clínico, duas perguntas deverão ser respondidas para esclarecer essas inconsistências: (i) os valores de normalidade de DAU são adequados para essas gestações específicas? (ii) além dos índices, a evolução da curva dopplervelocimétrica do PI umbilical não identificaria melhor o feto em risco de hipóxia intrauterina?

Em análise para publicação, novos resultados do nosso grupo associaram características vasculares placentárias, níveis de hiperglicemia materna e resultados normais ou alterados de PI umbilical (64). Nesse estudo, 120 gestantes foram distribuídas em três grupos: Normoglicemia e PI normal [NG/PI_{nl}], Hiperglicemia e PI normal [HG/PI_{nl}] e Hiperglicemia e PI alterado [HG/PI_{alt}]. As médias glicêmicas foram diferenciadas e progressivamente aumentadas, respectivamente, $85,8 \pm 9,1$ mg/dL, $103,0 \pm 8,5$ mg/dL e $116,8 \pm 18,9$ mg/dL. O mesmo aconteceu com os índices de PI umbilical no momento do parto ($0,91 \pm 0,09$; $0,89 \pm 0,16$ e $1,35 \pm 0,20$). As placentas de gestantes com HG/PI_{nl} apresentaram número aumentado de vasos vilositários, indicando proliferação vascular, com área vilositária total semelhante ao grupo NG/PI_{nl}. Nas placentas do grupo HG/PI_{alt} não foi observada a proliferação dos vasos placentários, evidenciando risco de hipóxia fetal. A curva de evolução do DAU também foi pelos níveis de hiperglicemia materna: os grupos NG/PI_{nl} e HG/PI_{nl} exibiram queda dos índices de PI umbilical na evolução da gestação; o grupo HG/PI_{alt} apresentou manutenção desses índices ao longo da gestação (Figura 2).

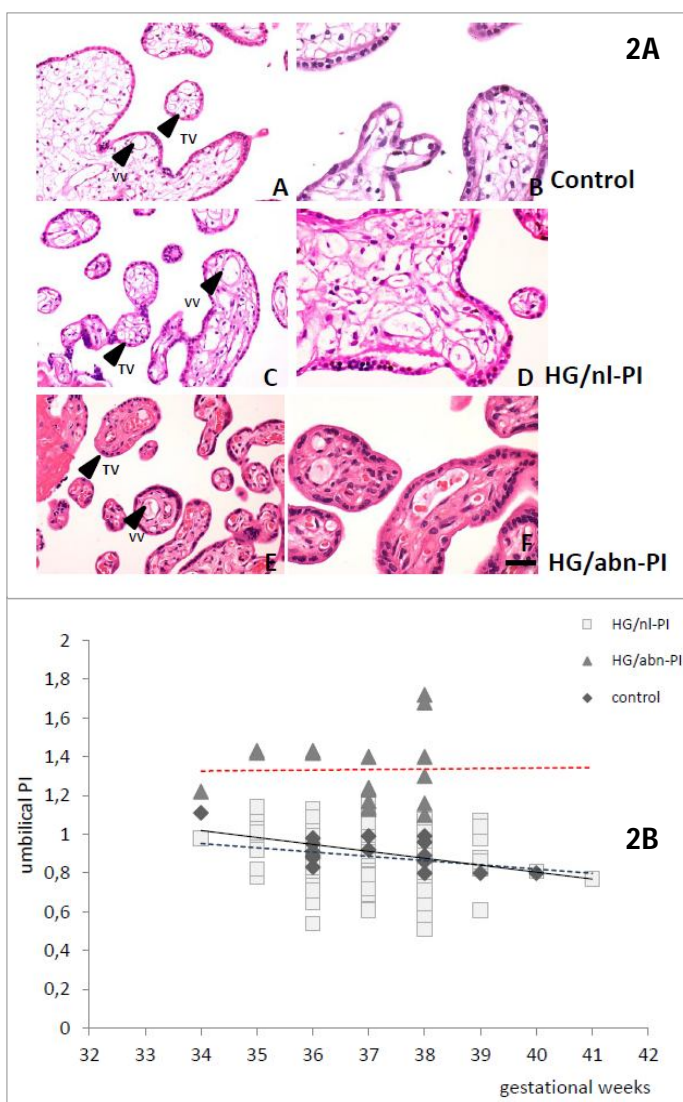


Figura 2. Vasos e vilosidades placentárias (2A) e evolução dos índices de PI umbilical (2B) nos grupos de gestantes NG/PIInl, HG/PIInl e HG/PIalt(64).

De acordo com esses resultados, o controle metabólico influencia a resposta vascular placentária e, em decorrência, a evolução e os índices do DAU. Considerando que a vascularização placentária caracteriza insuficiência do órgão e risco de hipóxia intrauterina, o Doppler não deveria ser descartado na avaliação do bem estar fetal nessas gestações (64).

Considerações finais

A falta de estudos bem delineados, associando controle glicêmico materno, resultados de Doppler, vascularização placentária e prognóstico perinatal, e de estudos específicos para padronização dos índices dopplervelocimétricos nas gestações complicadas por diabetes e hiperglicemia justificaram o desenvolvimento do projeto apresentado como objeto dessa dissertação de mestrado. Nesse projeto foi construída uma curva de PI umbilical, em função da idade gestacional, em gestantes portadoras de DM2, DMG e HGL. A intenção é que essa curva seja validada aqui e em outros serviços de referência e, quem sabe, contribuir para a melhoria da assistência pré-natal nessas gestações de risco.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus: Position statements. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1: S103–105.
2. Gabbe SG; Graves, CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102 (4): 857-868.
3. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Brasil MAM, Rugolo LMSS, Bossolan G et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(11):691-97.
4. HAPO. Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jan; 34 Suppl 1:S62-9
6. Langer,O. et al. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192 (4): 989-997.
7. Benigna MJC, Nascimento WG, Martins JL. Pré-natal no Programa Saúde da Família (PSF): com a palavra, os enfermeiros. *Rev. Cogitare Enferm*. 2004;9(2):23-31.
8. Nimura Y. Symposium on New Diagnostic Procedures in Internal Medicine. Ultrasonic Test Applied to the Heart. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1963;52:619-25.
9. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*. 1977;2(6100):1450-1.
10. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93(2):569-79.
11. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93(2):581-92.
12. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87(9):780-5.
13. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Doppler assessment of the normal early fetal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992;2(4):300-5.
14. Coppens M, Loquet P, Kollen M, De Neubourg F, Buytaert P. Longitudinal evaluation of uteroplacental and umbilical blood flow changes in normal early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(2):114-21.

15. FitzGerald DE, Stuart B, Drumm JE, Duignan NM. The assessment of the fetoplacental circulation with continuous wave Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1984;10(3):371-6.
16. Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, Penny B, Winter D. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1213-8.
17. Woo JS, Liang ST, Lo RL, Chan FY. Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol.* 1987;70(4):613-6.
18. Mandruzzato GP, Bogatti P, Fischer L, Gigli C. The clinical significance of absent or reverse end-diastolic flow in the fetal aorta and umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(3):192-6.
19. Miyadahira S, Yamamoto RM, Francisco RP, Steinman DS, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em 143 casos de diástole zero ou diástole reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical. *RBGO.* 1997;19:15.
20. Miyadahira S. Avaliação da função placentária pro meio da dopplervelocimetria das artérias umbilicais: relação com os resultados dos exames de avaliação da vitalidade fetal e com os pós-natais [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
21. Silva CC. Estudo histopatológico comparativo de placentas oriundas de gestações com diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
22. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales J et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157, 1443–1448.
23. ACOG committee opinion Utility of antepartum umbilical artery Doppler velocimetry in intrauterine growth restriction. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. 1997; number 188.
24. Divon MY & Ferber Doppler evaluation of the fetus. *Clinical Obstetrics and Gynecology, A.* 2002;45, 1015–1025.
25. McCallum WD, Williams CS, Napel S & Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132, 425–429.
26. Giles WB, Trudinger BJ & Cook CM. Fetal umbilical artery waveforms. *J Ultrasound Med,* 1982: 1 (Suppl), 98.

27. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J & Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92, 23–30.
28. Thompson RS, Trudinger BJ & Cook CM. Doppler ultrasound waveforms in the fetal umbilical artery: Quantitative analysis technique. *Ultrasound Med Biol.* 1985;11, 707–718.
29. Thompson RS, Trudinger BJ & Cook CM. Comparison of Doppler waveform indices. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988a; 95, 581–588.
30. Thompson RS, Trudinger BJ & Cook CM. Umbilical artery velocity waveforms: Normal reference values for the A/B ratio and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988b; 95, 589–591.
31. Arduini D, Rizzo G, Mancuso S, Romanini C. Longitudinal assessment of blood flow velocity waveforms in the healthy human fetus. *Prenat Diagn.* 1987;7(9):613-7.
32. Al-Ghazali W, Chapman MG, Allan LD. Doppler assessment of the cardiac and uteroplacental circulations in normal and complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(6):575-80.
33. Hendricks SK, Sorensen TK, Wang KY, Bushnell JM, Seguin EM, Zingheim RW. Doppler umbilical artery waveform indices--normal values from fourteen to forty-two weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):761-5.
34. Gudmundsson S, Marsal K. Ultrasound Doppler evaluation of uteroplacental and fetoplacental circulation in pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 1988;243(4):199-206.
35. Arstrom K, Eliasson A, Hareide J, Marsal K. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies: A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68:171.
36. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
37. Ferrazzi E, Gementi P, Bellotti M, Rodolfi M, Della Peruta S, Barbera A, Pardi G. Doppler velocimetry: critical analysis of umbilical, cerebral and aortic reference values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;38(3):189-96.

38. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Zimmermann R, Muller R, Huch R, Huch A. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(2):112-20.
39. Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt W. Fetomaternal Doppler sonography nomograms. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(4):211-6.
40. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Doppler- derived umbilical artery absolute velocities and their relationship to fetoplacental volume blood flow: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):444-53.
41. Amim Jr J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Neto H, Montenegro CAB. Dopplervelocimetria da artéria umbilical: valores normais para a relação A/B, índice de resistência e índice pulsátil. *J Bras Ginec.* 1990;100:337.
42. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet and Gynecol.* 2006 May;107(5):1042-8.
43. Sakamoto, K. Construção de curvas de normalidade dos índices dopplervelocimétricos das circulações uteroplacentária, fetoplacentária e fetal; 2007 [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP. (Available from http://www.teses.usp.br/index.php?option=com_jumi&fileid=29&Itemid=158&lang=pt-br&id=2007&filtro=Sakamoto,%20K. Accessed on October 2012).
44. Alfirevic Z., Neilson, J.P., Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Published Online: 20 JAN 2010.
45. Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ et al. Intrauterine growth retardation: a prospective study of the diagnostic value of sonography combined with umbilical artery flow velocimetry. *Obstet Gynecol.* 1988; 72, 611–614.
46. Berkowitz GS, Chitkara U, Rosenberg J et al. Sonography estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158, 1149–1153.

47. Ott WJ. Comparison of dynamic image and pulsed Doppler ultrasonography for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Clin Ultrasound*. 1990;18, 3–7.
48. Baschat AA & Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182, 154–158.
49. Reece EA, Hagay Z, Assimakopoulos E, Moroder W et al. Diabetes mellitus in pregnancy and the assessment of umbilical artery waveforms using pulsed Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1994; 13, 73–80.
50. Maulik D, Lysikiewicz A & Sicuranza G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12, 417–422.
51. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2006;34(2):108-10.
52. Bracero LA, Haberman S & Byrne DW. Maternal glycemic control and umbilical artery Doppler velocimetry. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 12, 342–348.
53. Bracero LA, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G & Rochelson BN. Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1986;68, 654–658.
54. Bracero LA, Figueroa R, Byrne DW & Han HJ. Comparison of umbilical Doppler velocimetry, nonstress testing, and biophysical profile in pregnancies complicated by diabetes. *J Ultrasound Med*. 1996;15, 301–308.
55. Fadda GM, Cherchi PL, D'Antona D, Ambrosini G et al. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 51, 173–177.
56. Szymanowski K, Spaczynski M, Szpurek D & Biczysko R. [Doppler evaluation of blood flow in the umbilical artery when confronted with morphologic changes in human placenta of pregnancy complicated by diabetes]. *Ginekol Pol*. 1994;65, 163–70.
57. Björk O & Persson B. Villous structure in different parts of the cotyledon in placenta of insulin-dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984; 63, 37–43.

58. Taricco E, Radaelli T, Nobile S & Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta*. 2003;24, 343–347.
59. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S120-6. doi: 10.2337/dc07-s203. Review. No abstract available. Erratum in: *Diabetes Care*. 2007 Dec;30(12):3154.
60. Desoye G, Myatt L: The placenta. In *Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy, and Menopause*. 3rd ed. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, Eds. Philadelphia, Lippincott . Williams & Wilkins. 2004; 147–157.
61. Calderon IM, Damasceno DC, Amarin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Oct;78(1):65-71. Epub 2007. Mar 13.
62. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12:16-23.
63. Fröhlich JD, Huppertz B, Abuja PM, König J, Desoye G. Oxygen Modulates the Response of First-Trimester Trophoblasts to Hyperglycemia. *Am J Pathol*. 2012;180:153-164.
64. Calderon IMP, Moreli JB, De rosa I, Consonni M, Magalhães CG, Brasil MAM, Damasceno DC, Rudge MVC. Doppler umbilical pi and placental morphometric changes in maternal hyperglycemia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2013 (submitted).



Artigo Original

Padronizado de acordo com as normas de publicação da Revista American Journal of Obstetrics and Gynecology

III. ARTIGO ORIGINAL

ÍNDICE DE PULSATILIDADE DA ARTÉRIA UMBILICAL EM GESTAÇÕES ASSOCIADAS À HIPERGLICEMIA – PROPOSTA DE UMA CURVA ESPECÍFICA

Umbilical PI in pregnancies associated to hyperglycemia – proposal of a specific curve

Isabel Cristina Salem Llanos (MD)

Claudia Garcia Magalhães (MD, PhD)

Glilciane Morceli (PhD)

Adriano Dias (PhD)

Marilza Vieira Cunha Rudge (MD, PhD)

Iracema Mattos Paranhos Calderon* (MD, PhD)

*Autor correspondente

Programa de PG em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Av. Prof. Montenegro s/n

Distrito de Rubião Junior

Botucatu, São Paulo, Brasil

CEP: 18.618-970

RESUMO

OBJETIVO: construir uma curva de PI umbilical exclusiva de gestações complicadas por diabetes melito (DM) ou hiperglicemia e compará-la com curvas de referência (Arduini e Rizzo, 1990; Sakamoto, 2007). **MÉTODO:** Estudo longitudinal, onde foram incluídas 163 gestantes e excluídos os casos de gemelaridade, malformação, dificuldade técnica e menos de cinco consultas no pré-natal. Foram avaliados idade materna, índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, número de gestações e associação com tabagismo e hipertensão arterial (HA), além dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) no final da gestação. No total, foram avaliadas 431 medidas de PI umbilical, entre 24 e 41 semanas de gestação. Para cada semana gestacional foram realizadas medidas de tendência central e de dispersão dos valores atribuídos e calculados os índices dos respectivos percentis (P5, 10, 25, 50 e 95). A correlação, a equação de predição e os intervalos de confiança (IC 95%) foram estimados por análise de regressão linear simples. Realizou-se comparação qualitativa por sobreposição das três curvas e, quantitativa, entre as curvas do estudo e de Sakamoto (2007). Adotou-se o limite de significância de 95% ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** a equação de predição do PI umbilical foi expressa por [PI umb = 1,521 - 0,018* semana de gestação]. Os limites de P95 do PI umbilical evoluíram sempre abaixo dos limites da curva de referência de Arduini e Rizzo (1990) e apresentaram queda acentuada a partir da 37^a. semana, quando se confirmou diferença estatística em relação aos índices de Sakamoto (2007). **CONCLUSÃO:** Antes de sua proposição, outros estudos deverão validar a curva desenvolvida nesse estudo.

Palavras-chave: Doppler, PI umbilical, diabetes, hiperglicemia

ABSTRACT

OBJECTIVE: To construct a curve PI umbilical exclusive of pregnancies complicated by diabetes mellitus (DM) or hyperglycemia and compare it with reference curves (Arduini and Rizzo, 1990; Sakamoto, 2007). **METHOD:** A longitudinal study where 163 women were included and excluded cases of multiple births, malformations, technical difficulty and less than five prenatal visits. We assessed maternal age, body mass index (BMI) before pregnancy, number of pregnancies and is associated with smoking and hypertension (HA), and levels of glycated hemoglobin (HbA1c) in late pregnancy. In total, 431 measurements were evaluated umbilical PI, between 24 and 41 weeks gestation. For each gestational week were performed measures of central tendency and dispersion values assigned and calculated indices of the respective percentiles (P5, 10, 25, 50 and 95). The correlation equation prediction and confidence intervals (95% CI) were estimated by linear regression analysis. We carried out a qualitative comparison of the three curves overlap and quantitative study between the curves and Sakamoto (2007). The adopted threshold of significance of 95% ($p < 0.05$). **RESULTS:** The prediction equation was expressed by umbilical PI [PI umb = 1.521 - 0.018 * week of pregnancy]. The limits of the P95 evolved umbilical PI always below the limits of the reference curve of Arduini and Rizzo (1990) and presented a sharp decline from the 37 th. week when it confirmed a statistical difference compared to the indices of Sakamoto (2007). **CONCLUSION:** Before his proposition, other studies should validate the curve developed in this study.

Key words: Doppler, umbilical PI, diabetes hyperglycemia

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios hiperglicêmicos maternos são algumas das causas mais comuns de complicações da gestação, associadas à morbidade e mortalidade perinatal. O controle estrito da hiperglicemia materna e o acompanhamento adequado do bem estar fetal influenciam diretamente na melhoria desses resultados (1).

O uso da Dopplervelocimetria da artéria uterina (DAU) e da cerebral média fetal (ACM) é método consagrado para acompanhamento das gestações de risco (2). De modo clássico, os estudos foram desenvolvidos para o diagnóstico da RCIU e da hipóxia perinatal, associadas a hipertensão arterial e pré-eclâmpsia (3-6). Nas gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia, o papel desse exame ainda não está definido.

De acordo com alguns autores, o DAU teria benefícios no diabetes prévio de longa evolução, complicado por vasculopatia ou hipertensão arterial e consequente RCIU, independentemente da qualidade do controle glicêmico (7-10). Em oposição, DAU alterado e controle glicêmico inadequado, mesmo na ausência de hipertensão arterial, já foram relacionados ao risco perinatal, com melhor desempenho do DAU em relação aos exames de cardiotocografia e perfil biofísico fetal (11-13). A hipóxia e a hiperglicemia intrauterina, com consequentes alterações placentárias, são fatores conhecidos para o comprometimento fetal intrauterino. Nesses estudos, independentemente de hipertensão arterial ou vasculopatia, quanto maior os níveis de glicose, e de hipóxia correspondente, menor o número de vasos e vilosidades placentárias. Ao contrário, níveis mais baixos de hiperglicemia materna estimulariam a proliferação vascular vilositária, em resposta aos menores níveis de hipóxia

intrauterina (14). Esses resultados reproduziram o modelo hipotético da resposta adaptativa da placenta à hipóxia nessas gestações (15) e foram ratificados em estudos recentes (16,17).

Se o DAU avalia a resistência vascular placentária, níveis elevados de hiperglicemia materna, e correspondente hipóxia intrauterina, deveriam alterar a circulação fetoplacentária e os resultados desse exame. Entretanto, os desfechos adversos dessas gestações nem sempre são acompanhados por alterações no Doppler.

Na tentativa de esclarecer essa inconsistência, Calderon et al, 2013 (18) avaliaram os resultados de controle glicêmico, morfometria vascular placentária e PI umbilical de 120 gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia. Nesses estudo, os diferentes níveis de hiperglicemia influenciaram na resposta placentária, com maior ou menor vascularização, definindo os resultados, normais ou alterados, do DAU. Na opinião dos autores, o Doppler é ferramenta útil na avaliação do bem estar fetal nessas gestações e não deveria ser descartado. Ainda que sem evidências científicas, o protocolo do Serviço utiliza a curva de Arduini e Rizzo (19) como referência para essas avaliações.

Na literatura não foram encontrados estudos dopplervelocimétricos específicos para as gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia. As controvérsias da literatura, os resultados anteriores, associando diferentes níveis de hiperglicemia e vascularização placentária na definição dos resultados de PI umbilical (18) e a falta de uma curva padrão do DAU nessas gestações de risco, definiram os objetivos deste estudo.

Este estudo teve como objetivo: (i) construir uma curva de PI umbilical, em função da idade gestacional, exclusiva de gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia e

(ii) compará-la com a curva de referência (Arduini e Rizzo , 1990) e de Sakamoto,2007, desenvolvida em gestantes brasileiras de baixo risco (20).

2. SUJEITOS E MÉTODO

Estudo longitudinal, para avaliar os valores do índice de pulsatilidade (PI) da AU de gestantes portadoras de Diabetes Melito tipo 1 (DM1), Diabetes Melito tipo 2 (DM2), Diabetes Melito Gestacional (DMG) e Hiperglicemia Gestacional Leve (HGL), acompanhadas no Serviço Especializado de Diabetes e Gravidez da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp, (SEDG-FMB/Unesp), referência para essas gestações de risco. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Of. 44/11-CEP) [Anexo 1] e todas as gestantes incluídas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram *excluídas do estudo ou desconsideradas da análise*, as gestantes com diagnóstico de gestação gemelar; dificuldade técnica na avaliação do Doppler; malformação fetal e do recém-nascido; menos de cinco consultas no SEDG-FMB/Unesp. Todas as gestantes foram tratadas de acordo com o protocolo do Serviço, desde o acompanhamento pré-natal à resolução do parto e na consulta de pós-parto (1).

Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se a prevalência de 12% de hiperglicemia materna na gestação e os erros do tipo I de 5% e do tipo II de 80%, resultando no total de 165 gestantes e o mínimo de cinco avaliações de PI umbilical em cada semana de gestação. Foram incluídas 163 gestantes, classificadas como portadoras de DM (23,4%), DMG (51,5%) e HGL (25,1%). No total, 431 medidas de PI umbilical, avaliadas entre 24 e 41 semanas de gestação, definiram a curva de PI

umbilical desse estudo (Figura 1). Para a construção da curva, as medidas entre 24–27 e 39–41 semanas foram agrupadas, constituindo, cada uma dessas faixas de idade gestacional, um momento de análise e um valor de referência.

Os diagnósticos de DM1, DM2 e DMG foram realizados de acordo com o protocolo da *American Diabetes Association* (21). O diagnóstico de HGL foi definido por glicose de jejum ≥ 90 mg/dL e/ou glicose pós-prandial ≥ 130 mg/dL, avaliadas no Perfil Glicêmico (PG), associadas à resposta normal ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)(1,14, 22 e 23).

Além das características da população – idade materna, índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, número de gestações e associação com tabagismo e hipertensão arterial (HA), foram avaliados os resultados de hemoglobina glicada (HbA1c) do terceiro trimestre da gestação, marcador da qualidade do controle glicêmico materno. Os dados relativos às características maternas foram obtidos dos registros clínicos das gestantes e anotados em protocolo específico (Anexo 2). Amostras de sangue materno foram colhidas para dosagem de HbA1c no terceiro trimestre da gestação, pela técnica de automação, padronizada no Laboratório Clínico do Hospital de Clínicas da FMB/Unesp.

Os exames de ultrassonografia foram realizados por equipe qualificada do Serviço, capacitados e treinados para os procedimentos padrões recomendados. De acordo com o protocolo assistencial do Serviço, todas as gestantes incluídas tiveram a idade gestacional confirmada por ultrassom precoce. Os exames de DAU foram agendados a cada 15 dias, entre abril de 2011 e julho de 2012, e realizados em aparelho Voluson730 Expert machine® (GE Medical Systems, Solingen, Germany), com transdutor convexo,

na frequência de 4-8MHz. O PI umbilical foi avaliado em alça livre de cordão umbilical e três medidas foram realizadas em períodos de pouca ou nenhuma movimentação fetal (24). Considerou-se para análise, o valor resultante da média aritmética dessas três medidas e os dados foram anotados em ficha especificamente desenvolvida para o estudo (Anexo 3).

Para as análises estatísticas, as informações foram armazenadas em banco de dados do *software* Microsoft Excel®, versão 2003 e transportadas para o *software* IBM/SPSS Statistics®, versão 20.0. Para cada semana gestacional, entre a 24^a e a 41^a semanas, foram realizadas medidas de tendência central e de dispersão dos valores atribuídos ao PI umbilical. A curva foi construída com os valores dos percentis 5, 10, 25, 50 e 95; a análise de regressão linear simples estimou a correlação e a equação preditora do PI umbilical, e respectivo intervalo de confiança (IC95%), em relação à semana gestacional. A sobreposição da curva desse estudo com as curvas de referência, de Arduini e Rizzo, 1990 e de Sakamoto, 2007, permitiu a comparação visual e qualitativa da evolução dos valores de PI umbilical nas gestações associadas à hiperglicemia materna.

Para a comparação estatística desta curva com a de Sakamoto, 2007, considerou-se as semanas de idade gestacional comparáveis, as médias e percentis conhecidos e os desvios-padrão desconhecidos, porém supostamente iguais. Para todos os testes estatísticos, adotou-se o limite de significância de 95% ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS

Na Tabela 1 estão as características das 163 gestantes incluídas no estudo, portadoras de DM1 (4,3%), DM2 (19,1%), DMG (51,5%) e HGL (25,1%). A grande maioria apresentava IMC pré-gestacional compatível com sobrepeso (21,7%) e obesidade grau I (31,5%), grau II (16,8%) e grau III (10,4%). Apesar do diabetes e da hiperglicemia, essas gestantes foram adequadamente controladas, com valores médios de HbA1c no terceiro trimestre de $6,5 \pm 1,8\%$ e níveis dentro da faixa de normalidade ($< 6,5\%$) em 70% dos casos.

Na Tabela 2 estão os valores de referência do DAU, da 24^a. à 41^a. semanas de gestação, que constituíram a curva de PI umbilical, específica para esse grupo de gestantes. A curva de PI umbilical, entre 27 e 39 semanas, ajustada por modelo de regressão linear simples, está ilustrada na Figura 2. A Figura 3 ilustra a sobreposição das curvas desse estudo (Llanos, 2013)

Na Tabela 3 estão os valores dopplervelocimétricos de referência do PI umbilical, avaliados da 24^a. à 41^a. semanas de gestação, no presente estudo (Llanos, 2013) e nos estudos de Arduini e Rizzo, 1990 e de Sakamoto, 2007. Na análise qualitativa, os limites de P95 da curva de Llanos, 2013 estiveram quase sempre abaixo do P95 de Arduini e Rizzo, 1990; coincidiram com os da curva de Sakamoto, 2007 entre a 32^a. e a 38^a. semanas e, a partir daí, ficaram abaixo dos avaliados na curva de Sakamoto, 2007 (Figura 3). A análise estatística confirmou que, a partir da 37^a. semana de gestação, esses valores foram menores que os observados na curva de Sakamoto (2007) ($p < 0,05$) (Tabela 4)

Na Tabela 5 estão apresentados a equação de predição, os valores médios e os respectivos limites, inferior e superior, do IC95% para as medidas de PI umbilical entre 27 e 39 semanas de gestação. A análise de regressão linear simples foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e definiu uma equação de predição da AU para uso clínico, expressa por:

$$PI_{umb} = 1,521 - 0,018 * \text{semana de gestação}$$

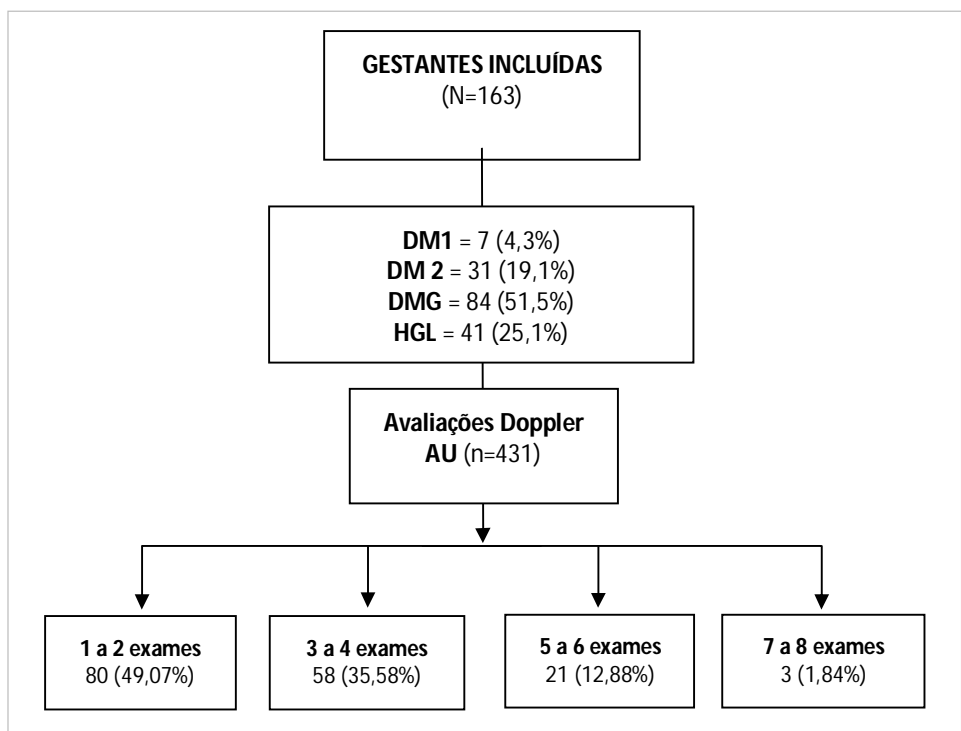


Figura 1. Fluxograma – gestantes portadoras de hiperglicemia incluídas no estudo e percentual de gestantes relacionado ao número de exames de Doppler de AU realizados

Tabela 1. Características da população de gestantes incluídas no estudo

Características	N (%)
Tipo de hiperglicemia	
DM1	7 (4,3)
DM2	31 (19,1)
DMG	84 (51,5)
HGL	41 (25,1)
Idade (anos completos)	
14 – 19	6 (3,7)
20 – 24	17 (10,4)
25 – 29	40 (24,5)
30 – 34	50 (30,7)
≥ 35	50 (30,7)
Número de gestações (157)	
1	45 – (28,6)
2	44 – (28,0)
3	28 – (17,8)
≥ 4	40 – (25,4)
Classes de IMC* (143)	
< 18,5	1 – (0,7)
18,6 – 24,9	27 – (18,8)
25 – 29,9	31 – (21,7)
30 – 34,9	45 – (31,5)
35 – 35,9	24 – (16,8)
≥ 40	15 – (10,4)
Hipertensão arterial (sim)	46 (28,2)
Tabagismo (sim)	31 (19,0)
HbA1c [#] ≥ 6,5%	45 (27,6)

*IMC = índice de massa corporal

[#] HbA1c = hemoglobina glicada do 3º. trimestre

Tabela 2. Número e valores das medidas de PI umbilical, obtidos entre 24 e 41 semanas, nas gestantes incluídas no estudo (Llanos, 2013)

Semanas gestação	Número avaliações	Média (cm)	Desvio padrão	Mínimo (cm)	Máximo (cm)	Percentis		
						P5	P50	P95
24–27	13	0,97	0,19	0,65	1,24	0,65	0,87	1,45
28	18	1,04	0,13	0,78	1,25	0,78	1,06	1,23
29	20	0,99	0,24	0,61	1,63	0,61	0,91	1,61
30	26	0,97	0,18	0,69	1,38	0,69	0,99	1,33
31	33	0,90	0,19	0,29	1,23	0,55	0,90	1,20
32	42	0,96	0,18	0,60	1,45	0,62	0,95	1,20
33	43	0,91	0,16	0,64	1,28	0,67	0,88	1,20
34	54	0,90	0,19	0,65	1,47	0,67	0,89	1,32
35	49	0,88	0,20	0,55	1,52	0,61	0,87	1,30
36	48	0,87	0,17	0,56	1,41	0,60	0,87	1,16
37	47	0,83	0,16	0,57	1,35	0,61	0,81	1,09
38	18	0,79	0,12	0,62	1,05	0,62	0,77	0,94
39–41	20	0,78	0,14	0,47	1,02	0,48	0,78	1,02

Tabela 3. Valores dos percentis 5, 50 e 95 das medidas de PI umbilical, entre 24 e 41 semanas, nas gestantes incluídas no estudo (Llanos, 2013) e naqueles de referência (Arduini e Rizzo, 1990 e Sakamoto, 2007); comparação estatística entre médias de PI umb obtidas no presente estudo (Llanos, 2013) e no de Sakamoto, 2007.

IG*	Llanos, 2013			Arduini e Rizzo, 1990			Sakamoto, 2007		
	P5	P50	P95	P5	P50	P95	P5	P50	P95
24-27	0,65	0,87	1,45	0,67	1,16	1,65	0,78	1,04	1,30
28	0,78	1,06	1,23	0,63	1,12	1,61	0,73	1,00	1,26
29	0,61	0,91	1,61	0,59	1,08	1,57	0,71	0,98	1,25
30	0,69	0,99	1,33	0,56	1,05	1,54	0,70	0,97	1,24
31	0,55	0,90	1,20	0,53	1,02	1,51	0,69	0,96	1,23
32	0,62	0,95	1,20	0,50	0,99	1,48	0,67	0,95	1,22
33	0,67	0,88	1,20	0,48	0,97	1,46	0,66	0,94	1,21
34	0,67	0,89	1,32	0,46	0,95	1,44	0,65	0,93	1,20
35	0,61	0,87	1,30	0,44	0,94	1,43	0,64	0,92	1,19
36	0,60	0,87	1,16	0,43	0,92	1,42	0,64	0,91	1,19
37	0,61	0,81	1,09	0,42	0,92	1,41	0,63	0,90	1,18
38	0,62	0,77	0,94	0,42	0,91	1,40	0,62	0,89	1,17
39-41	0,48	0,78	1,02	0,42	0,91	1,40	0,61	0,89	1,17

* IG = idade gestacional

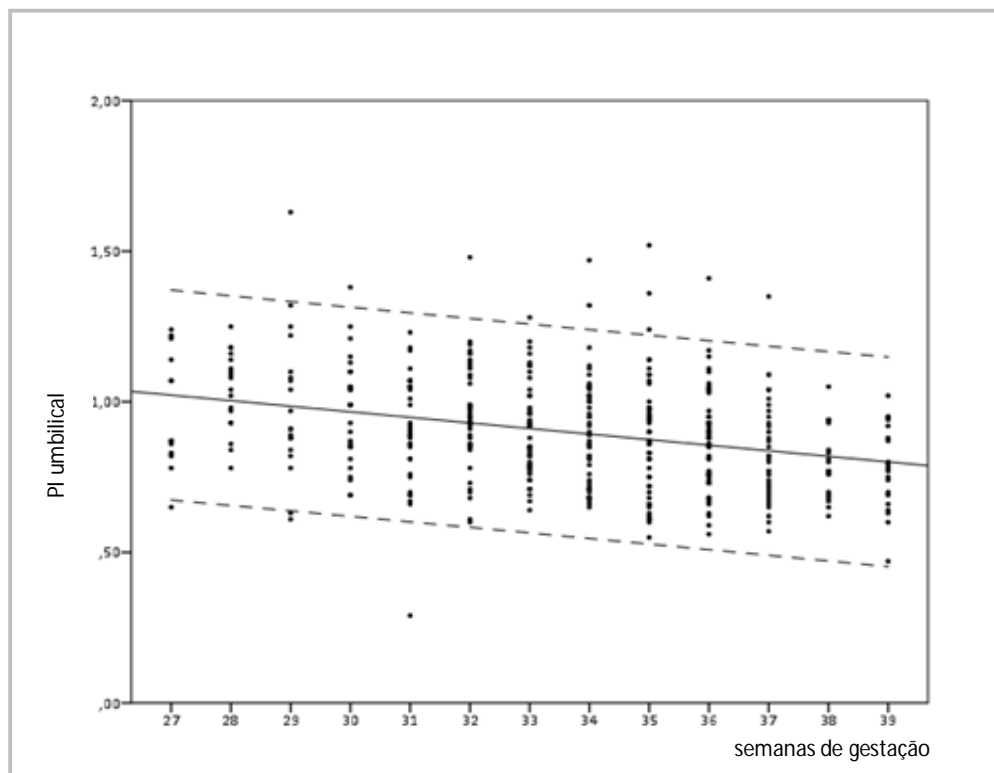


Figura 2. Gráfico da curva de PI umbilical das gestantes incluídas no estudo, ajustada por modelo de regressão linear simples, entre 27 e 39 semanas de gestação

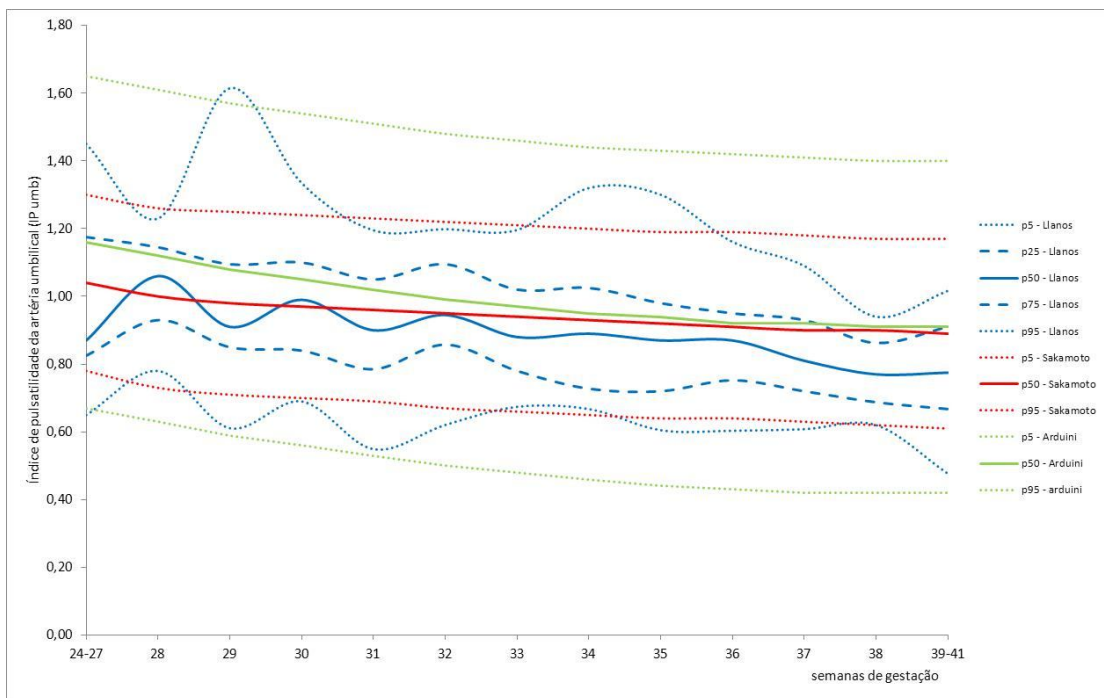


Figura 3. Curva de PI umbilical das gestantes incluídas no estudo, com os valores dos percentis 5, 25, 50, 75 e 95, e curvas de referência (Arduini e Rizzo, 1990) e de Sakamoto, 2007, com os valores dos percentis 5, 50 e 95, entre 24 e 41 semanas

Tabela 4. Número de medidas e valores de média e desvio padrão (dp) do PI umbilical, entre 24 e 41 semanas, nas gestantes incluídas no presente estudo (Llanos, 2013) e no estudo de Sakamoto, 2007.

IG	Llanos (2013)			Sakamoto (2007)		p*
	N	Média	Dp	n	Média	
24-27	13	0,97	0,19	33		0,789
28	18	1,04	0,13	33		0,741
29	20	0,99	0,24	31		0,316
30	26	0,97	0,18	45		0,654
31	33	0,90	0,19	30		0,212
32	42	0,96	0,18	38		0,999
33	43	0,91	0,16	38		0,091
34	54	0,90	0,19	46		0,297
35	49	0,88	0,20	32		0,271
36	48	0,87	0,17	54		0,233
37	47	0,83	0,16	57		0,005
38	18	0,79	0,12	49		< 0,001
39-41	20	0,78	0,14	24		0,002

n = número de medidas de AU em cada semana de gestação

* Teste t de Student

Tabela 5. Equação de predição, valor médio e limites inferior e superior do IC95% das medidas de PI umbilical, entre 27 e 39 semanas, nas gestantes incluídas no estudo (Llanos, 2013).

PI umb = 1,521 – 0,018*semana de gestação			
Limite inferior = 1,339 – 0,024*semana			
Limite superior = 1,704 – 0,013*semana			
	Valor médio	IC95%	
Semana	PI umbilical	Limite inferior	Limite superior
27	1,04	0,69	1,35
28	1,02	0,67	1,34
29	1,00	0,64	1,33
30	0,98	0,62	1,31
31	0,96	0,60	1,30
32	0,95	0,57	1,29
33	0,93	0,55	1,28
34	0,91	0,52	1,26
35	0,89	0,50	1,25
36	0,87	0,48	1,24
37	0,86	0,45	1,22
38	0,84	0,43	1,21
39	0,82	0,40	1,20

4. DISCUSSÃO

Nesse estudo, a curva dos valores de PI umbilical (Llanos, 2013) foi construída com avaliações de 163 gestantes, portadoras de DM1, DM2, DMG e HGL, associados a sobrepeso ou obesidade (80,4%), hipertensão arterial (28,2%) e tabagismo (19,0%), com níveis de HbA1c < 6,5% em mais de 70,0% dos casos no terceiro trimestre.

A curva dos valores de PI umbilical, aqui desenvolvida, apresentou queda acentuada nos limites de P95 a partir da 37^a. semana, visualmente abaixo dos observados na curva de referência de Arduini e Rizzo, 1990 (19) e da curva de Sakamoto, 2007 (20). A partir da 37^a. semana, os valores de PI umbilical na curva de Llanos, 2013 foram significativamente inferiores que os de Sakamoto, 2007 ($p < 0,05$).

Esses resultados indicam que, independentemente do diabete ou da hiperglicemia, os valores de PI umbilical reproduziram a queda fisiológica com a evolução da gestação, observada em gestações de baixo risco (19-20,25-29). Considerando que essas gestantes foram tratadas e que o controle glicêmico materno do terceiro trimestre da gestação foi adequado em 70% delas, mais duas indicações desses resultados devem ser destacadas: (i) o modelo hipotético da resposta adaptativa placentária à hipóxia (15) foi reproduzido nesse estudo; (ii) a queda dos valores de PI umbilical deve ter sido influenciada pelos níveis de glicemia materna, o que ratifica os resultados de Calderon, 2013 (18).

De acordo com Desoye e Myatt (15), a resposta adaptativa placentária é estimulada pela hipóxia, decorrente da hiperglicemia intrauterina. Entretanto, Calderon et al, 2007 (14) demonstraram que essa resposta, caracterizada por proliferação vascular nas vilosidades terminais, depende dos níveis de hiperglicemia e correspondente grau

de hipóxia. Ou seja, a partir de determinado nível de hiperglicemia, e correspondente grau de hipóxia, a placenta perde a capacidade de resposta, comprometendo a vascularização vilositária e as condições de oxigenação fetal. Assim, os resultados do presente estudo sugerem que a hiperglicemia materna, controlada na maioria das gestantes no terceiro trimestre, influenciou os níveis de hipóxia, a adequada resposta vascular placentária e a queda nos índices do PI umbilical a partir da 37^a. semana de gestação. O resultado final desses eventos foi queda acentuada nos índices de PI umbilical no final da gestação, à semelhança do observado em gestações de baixo risco (Arduini et al., 1987; Arduini e Rizzo, 1990)(19) e naquelas complicadas por diabetes ou hiperglicemia (Calderon et al., 2013) (18).

Na literatura, a influência do controle glicêmico materno nos resultados de PI umbilical é controversa. Alguns estudos reconheceram a associação entre glicemia materna e resultados de PI umbilical (11-13, 18). De modo contrário, outros autores não reconheceram essa associação, atribuindo as alterações no Doppler umbilical ao diabetes prévio de longa evolução, complicado por vasculopatia ou hipertensão arterial e consequente RCIU, independentemente da qualidade do controle glicêmico (7-10). A definição desses resultados é dificultada pela falta de homogeneidade, detalhamento e, especialmente, padronização de metas para o controle glicêmico materno. Além disso, os diferentes modelos de estudo, nem sempre adequados aos objetivos propostos, e a diferenciação de técnicas e aparelhos de ultrassom utilizados também dificultam a comparação das referências disponíveis na literatura.

Considerando os resultados observados neste estudo, a curva de Arduini e Rizzo, 1990 deixaria de detectar resistência umbilical aumentada na maioria dos casos. De modo

contrário, a curva de Sakamoto, 2007 seria mais adequada para prever esses eventos adversos na população incluída no presente estudo. Entretanto, nenhuma dessas curvas foi testada em gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia e isso comprometeria a proposição de qualquer uma delas no acompanhamento dessas gestações de risco.

Algumas limitações deste estudo devem ser destacadas e consideradas em investigações futuras. A população de gestantes com potencial risco de vasculopatia, hipertensão arterial e tabagismo constituíram menos de 30% da população incluída e 70% delas apresentou índices de HbA1c dentro da faixa de normalidade. De acordo com alguns autores (7-10), os fatores que poderiam influenciar nas alterações do PI umbilical estavam ausentes na grande maioria das gestantes. Por outro lado, as características maternas e os resultados aqui observados devem reforçar o papel dos níveis de hiperglicemia na definição dos resultados do PI umbilical, já destacado em estudos anteriores (11-13,18).

Outro fator limitante seria a não inclusão dos desfechos perinatais, o que não permitiu avaliar o desempenho preditivo dos índices de PI umbilical aqui observados. Entretanto, o desenho longitudinal do estudo e o tamanho amostral, definido exclusivamente para a construção da curva proposta, não seriam adequados para esses cálculos, que deverão ser avaliados em outro estudo.

Assim, em continuidade a esse estudo, duas perguntas deverão ser respondidas: (i) essa curva pode ser usada como referência para a avaliação do bem estar fetal nas gestações complicadas por diabetes ou hiperglicemia? (ii) a evolução dessa curva é diferenciada pela qualidade adequada ou inadequada do controle glicêmico materno?

Estudo bem delineado, incluindo outra população de gestantes, de características semelhantes, deverá validar essa nova curva (Llanos, 2013) na predição dos resultados perinatais adversos, dependentes da hipóxia intrauterina. Do mesmo modo, a comparação desses índices entre grupos de gestantes com controle glicêmico adequado e não adequado (30,31) deverá responder sobre a diferenciação na evolução da curva de PI umbilical nessas gestações de risco.

Concluindo, neste estudo foi desenvolvida uma curva de evolução dos valores de PI umbilical, específica para a população de gestantes portadoras de DM pré-gestacional, DMG e HGL. Além de apresentar queda acentuada no final da gestação, a evolução desses índices ficou sempre abaixo dos limites propostos por Arduini e Rizzo, 1990 e, a partir da 37^a. semana, estatisticamente inferior aos limites da curva de Sakamoto, 2007. Antes de sua proposição, a nova curva deverá ter seu desempenho diagnóstico validado, na predição do aumento da resistência placentária e do risco de hipóxia intrauterina nas gestações complicadas por diabetes e hiperglicemia.

A curva foi construída com dados de 163 gestantes portadoras de DM1, DM2, DMG e HGL. A grande maioria apresentava IMC acima da normalidade. Apesar do diabetes, da hiperglicemia e do sobrepeso, essas gestantes foram adequadamente controladas, confirmando níveis de HbA1c do terceiro trimestre < 6,5% em mais de 60,0% dos casos.

Foram considerados parâmetros de normalidade para o DAU como limite superior, o percentil 95.

Os percentis apresentados pelas gestantes portadoras de DM, DMG e HGL são menores que os mesmos percentis das duas curvas utilizadas para comparação.

A curva de DAU adotada e utilizada pelo nosso serviço foi criada por Arduini e Rizzo na Itália em 1990, resultado de um estudo com 1556 fetos normais com idade gestacional entre 20 e 42 semanas de gestação. Essas gestantes com características diferentes da mulher brasileira, pertenciam gestações de alto e baixo risco.

A curva de DAU deste estudo foi também comparada com a curva criada por um estudo brasileiro de 1997, de Kátia Sakamoto, realizado na Universidade de São Paulo. Neste estudo, a autora realizou 908 avaliações em 154 gestantes de baixo risco entre 14 e 41 semanas de gestação.

A comparação qualitativa dos valores de PI da AU da curva do estudo (Llanos, 2012) com os valores das curvas de referência (Arduini e Rizzo, 1990 e Sakamoto, 2007), sugere que, na maioria das semanas gestacionais, os valores do P95 do DAU foram inferiores aos obtidos no estudo de Arduini e Rizzo, 1990, exceção feita aos valores da 29ª semana. Em relação aos valores de Sakamoto, 2007, a maioria dos valores também foi inferior, exceto nas semanas 14-27ª, 29ª, 30ª, 34ª e 35ª.

A partir do termo, 37 semanas, os valores de P95 observados no presente estudo (Llanos, 2012) foram menores que os observados no estudo de Sakamoto, 2007. Na comparação entre médias, observou-se que, os índices de PI umbilical do presente estudo (Llanos, 2012) foram estatisticamente inferiores aos encontrados por Sakamoto, 2007.

Alguns pontos importantes deste estudo devem ser considerados, como o controle da glicemia durante o período estudado. Notamos que apenas 27,6% das gestantes apresentavam hemoglobina glicada alterada no terceiro trimestre. Esses resultados

vem de encontro ao modelo metabólico de resposta adaptativa da placenta à hipóxia (Calderon et al, 2007). (14)

Neste estudo relaciona-se uma avaliação morfométrica da placenta de gestantes com distúrbios metabólicos hiperglicêmicos com os níveis de glicemia materna, afetando sua função de oxigenação feto placentária e os desfechos perinatais. Tem se observado na literatura que níveis controlados de glicemia materna seriam responsáveis por uma neoangiogênese de vasos placentários com aumento do número de vilos terminais e volume da placenta, resultado de uma discreta hipóxia intraútero.

O exame de DAU é o responsável por nos mostrar graficamente e traduzir em números, exatamente essa área da placenta. Ele representa e avalia o fluxo feto-placentário na região dos vilos terminais, mostrando com qual dificuldade o sangue pouco oxigenado fetal irá atingir e realizar trocas gasosas com a placenta. Quanto mais baixo o PI da AU significa uma menor dificuldade do sangue fetal atingir a placenta, podendo ser resultado de uma maior quantidade de vilos terminais. Quanto maior o PI da AU representa uma maior dificuldade do sangue fetal em atingir a placenta, resultando em casos extremos, em diástole zero e até mesmo diástole reversa.

Os resultados encontrados neste estudo diferem quando comparados às outras curvas publicadas, principalmente por se considerar a população específica utilizada, a de gestantes portadoras de diabetes e hiperglicemia diária.

Concluindo, o presente estudo permite mostrar as diferenças das curvas de DAU criada em gestantes portadoras de diabetes quando comparada a outras curvas criadas utilizando medidas de DAU de mulheres brasileiras ou mulheres italianas, o que sugere principalmente ao nosso Serviço de Botucatu que esta curva é a mais adequada para a

assistência e acompanhamento das gestantes portadoras de diabetes durante o período do pré-natal até o parto.

Assim, a utilização de uma curva de DAU específica para gestante portadora de diabetes é de extrema importância para a assistência pré-natal desta população, na detecção de alterações evitando hipóxia intra-útero.

5.REFERÊNCIAS

1. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Brasil MAM, Rugolo LMSS, Bossolan G et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(11):691-97.
2. Alfrevic Z., Neilson,J.P., Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Published Online: 20 JAN 2010.
3. Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ et al. Intrauterine growth retardation: a prospective study of the diagnostic value of sonography combined with umbilical artery flow velocimetry. *Obstet Gynecol.* 1988; 72, 611–614.
4. Berkowitz GS, Chitkaraet U, Rosenberg J et al. Sonography estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation: a prospective study. *AmJObstetGynecol.* 1988; 158, 1149–1153.
5. Ott WJ. Comparison of dynamic image and pulsed Doppler ultrasonography for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Clin Ultrasound.* 1990; 18, 3–7.
6. Baschat AA & Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182, 154–158.
7. Reece EA, Hagay Z, Assimakopoulos E, Moroder W et al. Diabetes mellitus in pregnancy and the assessment of umbilical artery waveforms using pulsed Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1994;13, 73–80.

8. Maulik D, Lysikiewicz A & Sicuranza G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12, 417–422.
9. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2006;34(2): 108-10.
10. Bracero LA, Haberman S & Byrne DW. Maternal glycemic control and umbilical artery Doppler velocimetry. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12, 342–348.
11. Bracero LA, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G & Rochelson BN. Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986;68, 654–658.
12. Bracero LA, Figueroa R, Byrne DW & Han HJ. Comparison of umbilical Doppler velocimetry, nonstress testing, and biophysical profile in pregnancies in pregnancies complicated by diabetes. *J Ultrasound Med,* 1996;15, 301–308.
13. Fadda GM, Cherchi PL, D'Antona D, Ambrosini G et al. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. *Gynecol Obstet Invest,* 2001;51, 173–177.
14. Calderon IM, Damasceno DC, Amarin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; Oct;78(1):65-71. Epub 2007 Mar 13.
15. Desoye G, Myatt L: The placenta. In *Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy, and Menopause.* 3rd ed. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, Eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.147–157
16. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:16-23.
17. Fröhlich JD, Huppertz B, Abuja PM, König J, Desoye G. Oxygen Modulates the Response of First-Trimester Trophoblasts to Hyperglycemia. *Am J Pathol.* 2012;180:153-164.
18. Calderon IMP, Moreli JB, De rosa I, Consonni M, Magalhães CG, Brasil MAM, Damasceno DC, Rudge MVC. Doppler umbilical pi and placental morphometric changes in maternal hyperglycemia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2013(submitted).

19. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
20. Sakamoto, K. Construção de curvas de normalidade dos índices dopplervelocimétricos das circulações uteroplacentária, fetoplacentária e fetal; 2007 [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP. (Available from http://www.teses.usp.br/index.php?option=com_jumi&fileid=29&Itemid=158&lang=pt-br&id=2007&filtro=Sakamoto,%20K. Accessed on October 2012).
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jan; 34 Suppl 1:S62-9
22. Moreli JB, Morceli G, De Luca AK, Magalhães CG, Costa RA, Damasceno DC, Rudge MV, Calderon IM. Influence of maternal hyperglycemia on IL-10 and TNF- α production: the relationship with perinatal outcomes. *J Clin Immunol.* 2012 Jun;32(3):604-10. doi: 10.1007/s10875-011-9634-3. Epub 2011 Dec 30.
23. Rudge MV, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IM, Brasil MA. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23(11):1079-89.
24. Thompson RS, Trudinger BJ & Cook CM. Comparison of Doppler waveforms indices. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988a; 95, 581–588.
25. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(9):780-5.
26. Arduini D, Rizzo G, Mancuso S, Romanini C. Longitudinal assessment of blood flow velocity waveforms in the healthy human fetus. *Prenat Diagn.* 1987;7(9):613-7.
27. Amim Jr J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Neto H, Montenegro CAB. Dopplervelocimetria da artéria umbilical: valores normais para a relação A/B, índice de resistência e índice pulsátil. *J Bras Ginec.* 1990;100:337.
28. Ertan AK, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Bechtold M, Schmidt W. Fetomaternal Doppler sonography nomograms. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(4):211-6.
29. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Doppler-derived umbilical artery absolute velocities and their relationship to fetoplacental volume blood flow: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):444-53.

30. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Maestá I, Rugolo LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. RBGO. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 1995; 17(1):26-32.
31. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM, Perinatal Outcome of Pregnancies Complicated by Diabetes and by Maternal Daily Hyperglycemia Not Related to Diabetes. A Retrospective 10-Year Analysis. Gynecol Obstet Invest. 2000; 50(2): 108-112.




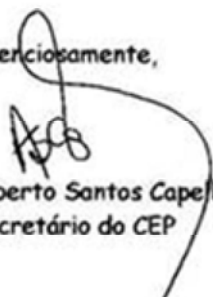
6. AGRADECIMENTOS

À Dra. Kátia Sakamoto e seu orientador, Prof. Seizo Miyadahira, pela disponibilidade dos dados da tese de doutorado; à FAPESP, pela aprovação da bolsa de mestrado [processo FAPESP, No. 2011/04701-8].



Anexas

Anexo 1. Certificado de APROVAÇÃO do CEP-FMB/Unesp

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellupi@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 14 de Fevereiro de 2011.		Of. 44/11-CEP
 Ilustríssima Senhora Prof.ª. Dr.ª. Iracema de Mattos Paranhos Calderon Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu		
 Prezada Dr.ª. Iracema,		
 De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3790-2011) Curva de Índice de pulsatilidade (PI) umbilical em gestações complicadas por diabete e hiperglicemia gestacional leve, a ser conduzido por Isabel Cristina Franco Salem Llanos, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Dr.ª Cláudia Garcia Magalhães, com a participação de Juliana Marques Simões Villas Boas e Roberto Antonio Araújo Costa, recebeu do relator parecer favorável aprovado em reunião de 14 de fevereiro de 2011.		
 Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".		
 Atenciosamente,		
		
Alberto Santos Capellupi Secretário do CEP		

Anexo 2. Protocolo de colheita de dados clínicos

PROJETO: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE PULSATILIDADE DA ARTERIA UMBILICAL MEDIDO ATRAVÉS DE DOPPLER VELOCIMETRIA EM GESTAÇÕES COMPLICADAS POR DIABETE E HIPERGLICEMIA LEVE.

Pesquisadora: Isabel Cristina Franco Salem Llanos

Orientadora: Profa. Dra. Iracema Mattos Paranhos Calderon

Nome: _____
RG: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ telefone: _____
Est. Civil: <input type="checkbox"/> solteira <input type="checkbox"/> casada <input type="checkbox"/> união estável <input type="checkbox"/> viúva Raça: <input type="checkbox"/> br <input type="checkbox"/> não br
Escolaridade da gestante:
<input type="checkbox"/> Até 8 anos de estudo <input type="checkbox"/> 9 a 11 anos de estudo <input type="checkbox"/> 12 anos de estudo ou mais
Estuda: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Trabalha: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Profissão: _____
Idade da 1.ª menstruação: _____ anos N.º de gestações (incluindo atual): _____
N.º de filhos vivos: _____ N.º de partos: cesárea ____ vaginal ____
Aborto? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quantos? ____ <input type="checkbox"/> espontâneo <input type="checkbox"/> provocado <input type="checkbox"/> Não sabe
DUM _____ DEP _____ Ciclo regulado? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Gestação atual: _____ semanas ____ dias Pré-natal? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Idade: _____ (anos completos)
Peso (pré-gest): _____ Kg Alt: _____ m Último peso: _____ Kg Ganho: _____ kg
IMC (pré-gest): _____ Diabete (tempo): _____ Tipo: ____ Grupo: ____ PW: ____
Tratamento anterior à gravidez: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Tipo: <input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Hipoglicemiante oral <input type="checkbox"/> Dieta <input type="checkbox"/> Nenhum
Tem algum parente com diabete? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Quem? _____
Por que procurou este serviço? _____

Fumante: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Outra patologia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____
Hemoglobina glicada terceiro trimestre: _____

