



**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica**

Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira

**Reatividade Microvascular pela Videocapilaroscopia Dinâmica em Diabéticos Tipo
1**

Rio de Janeiro
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica**

Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira

Reatividade Microvascular pela Videocapilaroscopia Dinâmica em Diabéticos Tipo

1

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Clínica Médica, área de concentração: Nutrologia, Departamento de Clínica Médica da faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica

Rio de Janeiro
2009



**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica**

Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira

**Reatividade Microvascular pela Videocapilaroscopia Dinâmica em Diabéticos Tipo
1**

**Orientadores: Prof. José Egídio Paulo de Oliveira
Prof^ª Vera Lúcia Rabello de Castro Halfoun**

Avaliada em 27 de Abril de 2009 pela comissão examinadora:

Prof^ª Therezinha de Jesus Fernandes

Prof^ª Claudia Cardoso

Prof Jorge José de Carvalho

Prof Gil Salles

Prof^ª Maria Lúcia Elias Pires

Pereira, Tereza Cristina Abi-Chahin

Reatividade Microvascular pela Videocapilaroscopia Dinâmica em diabéticos tipo 1 Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.

xi, 65 f.: il. ; 31cm

Orientadores: José Egídio Paulo de Oliveira; Vera Lúcia Rabello de Castro Halfoun Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Pós-graduação em Clínica Médica, 2009.

Referências bibliográficas: f. 55-60

1. Diabetes Mellitus. 2. Microcirculação. 3. Angioscopia microscópica 4. Endotélio - anormalidades 5. Clínica médica - Dissertação. I. Oliveira, José Egídio Paulo de II. Halfoun, Vera Lúcia Rabello de Castro III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica. IV. Título

DEDICATÓRIA

Aos meus sobrinhos Breno, Henrique, Danielle e Rafael, como marca de que ensino e aprendizagem são as estacas para um futuro melhor.

AGRADECIMENTOS

À Professora Vera Lúcia Rabello de Castro Halfoun por ter acreditado e investido em mim, fatores que me impulsionaram e fizeram passar por cima de dificuldades.

À Professora Therezinha de Jesus Fernandes, por ter me guiado na técnica da videocapilaroscopia, trazendo como contribuição toda sua experiência.

À Prof^a Lenita Zajdenverg, seus residentes e a doutoranda Bianca Baroni por terem me recebido com tanto carinho no ambulatório de Nutrologia, ajudando na coleta de pacientes, e me fazendo sentir acolhida.

Ao Prof. Mário Bruno Lobo pelas palavras de incentivo que me impulsionaram logo no início da pesquisa, além de abrir as portas do Serviço de Angiologia para receber os pacientes e realização de exames.

À Prof^a Maria Lúcia Elias Pires, pelo carinho e preocupação, se colocando à disposição desde meu primeiro dia de mestrado.

Aos doutores Melanie Rodack e Marcus Miranda dos Santos Oliveira através dos quais frequentei pela primeira vez um ambulatório de Nutrologia para adolescentes e, com eles tive a oportunidade de conhecer as dificuldades que envolvem o universo do paciente diabético.

À Prof^a Simone Cristina da Silva Coelho, pela troca de informações sobre a técnica.

À Prof^a Janaína Polo de Faria pelo auxílio nos primeiros passos com o capilaroscópio, na coleta dos primeiros controles.

À Prof^a Daniele Bezerra por todo entusiasmo e boa vontade no auxílio com programas de computador, além de ter me acompanhado durante a organização inicial das planilhas.

Às Prof^{as} Cláudia Mansanno, Moema Hausen e ao aluno Victor Maia pelo apoio incondicional nos meses finais e cheios de contra-tempos que faziam cada dia se tornar um ano, além de problemas técnicos com o computador.

Às funcionárias Rosenilda Cardoso de Araújo e Nilda do Nascimento pela participação não só ativa, ajudando durante todas as etapas que envolviam pacientes e controles, mas também compactuando de todo corolário emocional que envolve uma tese.

Aos alunos de Treinamento Didático que me fizeram re-afirmar o quanto é de meu desejo e plena realização, lecionar e continuar clinicando.

Agradeço aos pacientes que, a cada consulta, me certificaram que suas necessidades vão muito além de um exame complementar. Necessitam serem vistos integralmente, desde o momento em que adentram a sala de consultas. A percepção do

semblante, gestual e as entranhas de seu discurso trazem o indivíduo como um todo, e não mais “a doença”.

SUMÁRIO

Lista de tabelas

.....xi

Lista de figuras

.....xii

Lista de anexos

.....xiii

Lista de siglas e abreviaturas

.....xiv

Resumo

.....xvi

Abstract

.....xvii

1. Introdução

.....1

2. Objetivos

.....5

- Geral

.....5

• Específicos	5
3. Revisão da literatura	6
• O diabetes mellitus tipo 1	6
• Morfologia da microcirculação	10
• Fisiologia da microcirculação	10
1. Mecanismo central	10
2. Regulação regional	10
3. Regulação local	10
• O endotélio e manutenção do tônus vascular	11
• Síntese de óxido nítrico	13
• O papel da insulina sobre o endotélio	17
• O endotélio e o diabetes mellitus	18

• Métodos de estudo da microcirculação	20
• Fluxometria a Doppler laser	21
• Oximetria transcutânea	22
• Pletismografia	23
• Videocapilaroscopia basal e dinâmica	24
• Provas funcionais associadas à videocapilaroscopia	26
1. Teste de hiperemia reativa	26
2. Reatividade em diabéticos	27
4. Metodologia	29
1. Desenho do estudo	29
2. Amostra	29
3. Critérios de elegibilidade	30

• Critérios de inclusão	30
• Critérios de exclusão	31
5. Métodos	33
• Avaliação clínica	33
• Avaliação laboratorial	34
• Avaliação instrumental	35
1. Videocapilaroscopia basal	36
2. Videocapilaroscopia dinâmica	39
6. Análise estatística	42
7.	42
Resultados	43
8. Discussão	50
9. Conclusões	54
10. Recomendações	54

11. Referências Bibliográficas.....	
.....	55
12. Anexos	
.....	61
• Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	61
• Anexo 2 - Ficha clínica	
.....	63
• Anexo 3 - Exames Complementares.....	64
• Anexo 4 - Orientações para exame de videocapilaroscopia	
.....	65

Lista de tabelas

1. Classificação dos grupos participantes

.....30

2. Características clínicas da amostra

.....44

3. Dados laboratoriais

.....45

4. Resultados da videocapilaroscopia dinâmica na amostra estudada

.....46

5. Dados da análise de correlação entre variáveis laboratoriais com percentual de incremento e com o tempo, através do teste de Pearson

.....49

Lista de figuras

Figura 1. Esquema da microcirculação	
.....	9
Figura 2. Síntese de óxido nítrico a partir do endotélio	
.....	15
Figura 3. Síntese de óxido nítrico em condições patológicas	
.....	17
Figura 4. Sala de capilaroscopia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.....	36
Figura 5. Capilares visualizados através do videocapilaroscópio	
.....	38

Figura 6. Esquema dos equipamentos usados durante a videocapilaroscopia	
.....	39
Figura 7. Foto das etapas de medição de diâmetro do segmento transverso capilar	
.....	41
Figura 8. Foto da delimitação do diâmetro do segmento transverso capilar	
.....	41
Figura 9. Média da área basal entre grupos	
.....	47
Figura 10. Média do percentual de incremento entre grupos	
.....	47
Figura 11. Média do tempo para alcançar o percentual de incremento nos grupos.....	48

Lista de anexos

1. Termo de Consentimento Livre e Assistido	
.....	61
2. Ficha Clínica	
.....	63
3. Exames	
complementares.....	64
4. Orientações para o exame de videocapilaroscopia	
.....	65

Lista de siglas e abreviaturas

ASTC – área do segmento transverso capilar

ASTC b – área basal do segmento transverso capilar

ASTC m – área máxima do segmento transverso capilar

% ASTC – percentual de incremento da ASTC

ASTC t – tempo para obter o % de ASTC

BH₄ - tetraidobiopteridina

CMLV – camada de músculo liso vascular

CT – colesterol total

DM1- diabetes tipo 1

DM2- diabetes tipo 2

DE – disfunção endotelial

ERO₂ - espécies reativas de O₂

eONS – óxido nítrico sintase

HDL – lipoproteína de alta densidade

HgA_{1C} – hemoglobina glicada

LDL - lipoproteína de baixa densidade

GC - Glicemia capilar

GJ – Glicemia de jejum

DP – desvio padrão

VCD - videocapilaroscopia dinâmica

DLF – Doppler laser fluxometria

PAS - pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

TGO – transaminase glutâmico oxalacética

TGP - transaminase glutâmico pirúvica

THR – teste de hiperemia reativa

VC - videocapilaroscopia

RESUMO

A reatividade vascular da área do segmento transverso capilar /ASTC foi estudada pela videocapilaroscopia dinâmica (ASTC), utilizando o teste de hiperemia reativa em 61 voluntários; 31 sadios (grupo controle), 10 homens e 21mulheres, (idade= $29,77 \pm 5,93$ anos), sem história familiar de diabetes e 30 com Diabetes Mellitus do tipo 1, 9 homens e 21 mulheres (idade= $23,47 \pm 4,29$ anos), sem complicações microvasculares (grupo alvo). A isquemia produzida durante o teste teve como duração 1 minuto e as imagens foram capturadas a cada 2 segundos durante a reperusão e analisadas pelos programas Studio Version 8 e Motic Image Plus. A área do segmento transverso capilar pré- isquemia (ASTCb), a máxima distensão pós isquemia (ASTCm), e o tempo para alcançá-la (ASTCt), foram medidos durante a reperusão , e calculado o percentual de incremento (%ASTC). As diferenças de médias entre os grupos foram avaliadas pelo teste t de Student. As comparações de medianas entre grupos foram feitas pelo teste de Mann-Whitney. A área basal foi maior no grupo 2, porém não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos controles. No entanto, foram observadas diferenças significantes nas medidas do %ASTC e do ASTCt, sendo incremento menor ($p < 0,0001$)e o tempo maior ($p < 0,0001$)no grupo de pacientes diabéticos. O %ASTC foi menor, possivelmente pela maior distensibilidade basal pré-existente, limitando a expansão capilar em sua plenitude. Os dados sugerem que diabéticos do tipo 1 têm disfunção endotelial precoce, antes do aparecimento de complicações degenerativas, detectáveis clinicamente.

ABSTRACT

The vascular reactivity of the capillary transverse segment area (CTSA) was studied by dynamic videocapillaroscopy, using a reactive hyperemia test in 61 volunteers, 31 healthy controls, 10 male and 21 female (age=29,77 \pm 5,93 years) without diabetes family history and 30 patients with type 1 Diabetes Mellitus, 9 male and 21 female (age = 23,47 \pm 4,29 years) without microvascular complications. The images were captured every 2 seconds during reperfusion after 1 minute induced ischaemia and they were analyzed by the program Studio Version 8 and Motic Image Plus. The pre-ischemia capillary transverse segment- basal area/BA, the maximum strain post- ischemia-maximum area/ CTSA_m and time to achieve it (CTSA_t) were measured during reperfusion and the increased area percentage (%CTSA) was estimated. The mean differences between groups were evaluated by the t-test of Student. The median comparisons between the groups were studied by the Mann-Whitney test. The CTSA_b was higher in group 2 but the difference was not significant. However, significant differences were observed in the %CTSA and CTSA_t in both groups. %CTSA was lower (p<0,0001) in group 2, probably due to the previous greater basal distensibility, limiting the capillary expansion in its plenitude. Otherwise, the CTSA_t was higher in group 2 (p<0,0001) when compared to the controls. These data suggest that type 1 diabetes provokes earlier endothelial dysfunction, before the onset of clinically detectable degenerative complications.

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos diabéticos está concentrada em países em desenvolvimento onde seu número vem aumentando em grupos etários mais jovens, por outro lado, os pacientes foram beneficiados com os tratamentos que vieram a contribuir para diminuição de óbitos determinados pela doença, e aumentou a prevalência da mesma. Um estudo multicêntrico sobre a influência da idade na prevalência de diabetes mellitus e na tolerância à glicose, mostrou que 2,7% dos indivíduos estavam na faixa etária entre 30-59 anos e 17,4% entre 60-69 anos (1). O impacto da mudança de estilo de vida, em especial no que diz respeito à dieta, somado à uma provável suscetibilidade genética, foi demonstrado em estudo numa comunidade nipo-brasileira, onde a taxa de diabetes mellitus que era de 18,3% em 1993, passou para 34,9% em 2000 (2). Os estudos de incidência são mais facilmente realizados com diabéticos do tipo 1 pois o início do quadro clínico é bem caracterizado, o que já não ocorre com o diabético tipo 2. No Brasil os estudos sobre morbidade e mortalidade do diabetes são escassos e o número de óbitos é subestimado já que na declaração de óbito, o diabetes dificilmente é citado por serem as suas complicações cardíacas, cerebrais e vasculares as causas freqüentes de óbito (3, 4).

O diabetes mellitus (DM) é conceituado como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos. O DM1 (diabetes mellitus do tipo 1), forma presente em 5-10% dos casos, é o resultado de uma destruição das células β - pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina, podendo ser de origem auto-imune ou idiopática. A classificação é baseada na etiologia e não no tipo de tratamento (4, 5).

Com o advento da insulinoterapia a história natural de diabetes mudou radicalmente, com queda substancial das complicações agudas, que foram sendo gradativamente substituídas pelas complicações crônicas micro e macro-vasculares, devido ao aumento da sobrevivência desses pacientes. De fato, o infarto do miocárdio vem sendo fartamente documentado como a principal causa de morte em diabéticos, sobretudo através de estudos em grandes populações. A mortalidade por doença arterial coronariana é 3-10 vezes maior em pacientes com DM1(3, 4, 6, 7).

Os primeiros achados de padrão vascular anormal datam de 1855, demonstrados ao exame de fundo de olho de diabéticos por Jager e correlacionados à doença por Waite e Beetham em 1935 (8).

As primeiras descrições feitas quanto à morfologia da microcirculação, com a utilização de um capilaroscópio datam do século XVII, sendo realizada em nosso meio por Berardinelli (9, 10). A partir deste, a morfologia da microcirculação passou a ser estudada por vários autores, inclusive descritas as alterações presentes em diversas doenças sistêmicas, o que respaldou este método (11). Em 1953, Lundbacck criou o termo microangiopatia diabética após ter visto o espessamento da membrana basal, pela microscopia óptica. (8)

A rede microcirculatória tornou-se local de eleição para estudo de algumas doenças sistêmicas que podem se manifestar neste território, antes mesmo de se exteriorizarem através de sinais clínicos como provou Coget (1989) ao acompanhar pacientes inicialmente saudáveis, com capilaroscopia anual e exames laboratoriais que comprovaram o surgimento das alterações microcirculatórias antes do diabetes (12-15). Alterações do fluxo no leito tissular, foram observadas em parentes de diabéticos quando comparado à controles saudáveis (14, 16). No diabetes mellitus, a microangiopatia tem seu lugar como uma das complicações clínicas mais frequentes podendo ser

detectada pela fundoscopia, angioretinografia fluoresceínica e, como muitos pesquisadores enfatizam, através da videocapilaroscopia periungueal (17-21). A videocapilaroscopia periungueal (VPU) é um procedimento inócuo, não invasivo e que permite estudo do leito microvascular. Na capilaroscopia da prega ungueal em diabéticos tipo 1 em condições basais, vários autores observaram um padrão de visibilidade difícil pela presença de edema, dilatação do segmento transversal e tortuosidade do ramo eferente, microectasias e encurtamento de alças em diabéticos, quando comparado a controles saudáveis (19, 22-25). No entanto, escassos estudos com DM1 têm sido realizados.

O método também pode ser utilizado para provas funcionais, sendo neste caso denominado videocapilaroscopia dinâmica. A avaliação dinâmica da microcirculação pode ser feita através de estímulos fisiológicos como exposição ao calor e ao frio, pelo teste da isquemia-reperfusão, como também, por estímulos farmacológicos entre outros. (18). O teste isquemia-reperfusão, também chamado de hiperemia reativa, reproduz a situação de hipóxia tissular aguda. Isto é conseguido, pela oclusão do leito proximal à área a ser estudada, e liberação logo após um minuto. Ocorre uma dilatação reacional com importantes mudanças no fluxo sanguíneo permitindo adaptações à isquemia. Sabe-se que em indivíduos diabéticos a reatividade microvascular encontra-se alterada, quando avaliada pela medida de fluxo sanguíneo na microcirculação (22, 26).

Em diabéticos, a disfunção endotelial vem sendo amplamente estudada. As formas de avaliação são várias. Pode-se estudar: aspectos morfológicos, medidas de fluxo sanguíneo em artéria de médio calibre, avaliação de fluxo sanguíneo em determinado seguimento e medida de segmento transversal do capilar. Quando associada à uma prova de isquemia de dedo da mão, é possível observar o resultado após liberação do fluxo do mesmo e serem tomadas medidas do segmento transversal

capilar como parâmetro para avaliar o percentual de distensão capilar, sendo este, o método escolhido para execução de nosso trabalho. (10, 22, 25-30).

A resposta microcirculatória à isquemia induzida em DM1, foi estudada por Hofirek e col, comparando-a com as dos grupos-controle. Foram avaliadas através da medida de fluxo, a intensidade da perfusão, vasomoção e duração da reperfusão. As respostas encontradas em DM1 foram: tanto a reperfusão quanto a vasomoção, foram menores nos DM1 e, em contra partida, a duração da reperfusão foi maior neste grupo quando comparados com controles sadios.(27).

A resposta à isquemia pode também ser observada pela distensibilidade máxima do capilar, utilizando como medida da área do segmento transversal do capilar, método também utilizado nesta pesquisa. Por esta técnica, alguns autores mostraram que a distensibilidade máxima do capilar após a isquemia foi menor e mais lenta em diabéticos do tipo 2 do que controles sem diabetes. Pires (29,33) encontrou distensibilidade máxima reduzida em parentes sem a doença, mostrando a precocidade no aparecimento da disfunção endotelial. Em diabéticos do tipo 1, a resposta à isquemia por este método ainda não foi estudada.

Nesta pesquisa, objetivamos testar a hipótese de que a reatividade microvascular cutânea encontra-se alterada em diabéticos tipo 1, quando avaliados pela VCD.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo geral**

Avaliar a resposta microcirculatória à isquemia induzida no 4^o quirodáctilo da mão não dominante de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sem complicações microvasculares clinicamente detectáveis, em relação ao grupo controle, utilizando a videocapilaroscopia dinâmica (VCD), através da análise de medida da área do segmento transversal capilar (ASTC).

- **Objetivos específicos**

Avaliar %ASTC, ASTCm e ASTCt de pacientes com diabetes tipo 1 sem complicações microvasculares e correlacionar com grau de controle metabólico expressos pela glicemia de jejum, glicemia capilar e hemoglobina glicada.

3. REVISÃO DA LITERATURA:

- **O diabetes mellitus tipo 1**

O DM tipo 1 corresponde a 5% a 10% dos casos de diabetes e resulta de uma destruição primária das células β pancreáticas, com conseqüente deficiência absoluta da secreção de insulina. O DM1 é diagnosticado na infância e na juventude. Apresenta características próprias como necessidade diária de insulina, variações importantes na glicemia e tendência a desenvolver cetoacidose e coma. Seu início é bem marcado, entretanto, no momento do diagnóstico, o paciente já apresenta 85% de destruição nas células β pancreáticas o que explica a necessidade diária de insulina (74-76).

Na maioria dos casos, de DM1 é mediada por auto-imunidade. Estes pacientes podem ser identificados por meio de marcadores sorológicos auto-ímunes, cujos principais representantes são os auto-anticorpos: antiinsulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina fosfatases (IA2 e IA2 β). Esses auto-anticorpos podem preceder a fase hiperglicêmica da doença por um período de tempo muito variável (pré-diabetes) e estão presentes em 85% a 90% dos pacientes com hiperglicemia de jejum. Outros marcadores da doença são os genéticos, relacionados com genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), no braço curto do cromossomo 6, mais especificamente genes da região classe II do HLA. Os alelos HLA-DR/DQ.

Estes auto-anticorpos podem aparecer meses antes do diagnóstico clínico e em até 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia é detectada. Além dos fatores auto-ímunes, o DM1 tem forte associação com genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), os quais podem ser predisponentes ou protetores para o desenvolvimento da doença.

A definição do tipo de diabetes, depende das circunstâncias presentes na época do diagnóstico e muitas vezes não é fácil defini-lo dentro de uma única classificação. O DM1 resulta de um processo de destruição celular auto-imune das células β -pancreáticas que pode ser mais rápida em alguns indivíduos (crianças e jovens) e mais lenta em outros (adultos). Essa destruição imunomediada é classificada como tipo 1A .

Alguns pacientes podem, particularmente crianças e adolescentes, ter cetacidose como primeira manifestação da doença. Alguns adultos podem reter uma função residual das células β suficiente pra prevenir a cetoacidose por muitos anos. A destruição auto-imune das células β tem múltiplas predisposições genéticas e fatores ambientais têm sido relatados, mas não bem definidos. Algumas formas de diabetes não têm etiologia conhecida. Nestas formas há uma tendência a cetacidose seguida de episódios de insulinopenia, sem evidência de auto-imunidade.

Atualmente são três os critérios para o diagnóstico de DM:

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual igual ou acima de 200mg/dl. Casual é definido como qualquer hora do dia, independentemente do horário da última refeição.
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Jejum é definido como ausência de ingestão calórica durante, pelo menos, oito horas.
- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose igual ou acima de 200mg/dl (17-74-77-82).

- **Morfologia da Microcirculação**

A microcirculação é o objetivo de estudo do exame videocapilaroscópico. Considerada unidade histofisiológica do sistema circulatório, engloba, os vasos sanguíneos (arteríolas, capilares e vênulas) e os capilares linfáticos, formando um verdadeiro sistema lacunar (31). A arteríola é a principal responsável pelo controle do fluxo de sangue aos órgãos e tecidos e também pela pressão arterial mínima, devido a contração do músculo liso na parede destes vasos, oferecendo grande resistência à progressão do fluxo de sangue, sendo denominados, vasos de resistência. As arteríolas formam meta-arteríolas, e destas nascem os capilares que possuem esfíncter pré-capilar, formado por uma única fibra muscular lisa em espiral. Alguns capilares são mais volumosos (capilares preferenciais) e passam o sangue para as vênulas, um desvio não nutricional do fluxo de sangue que vai das arteríolas diretamente para as vênulas, as comunicações arteríolo-venulares (CAV), responsáveis pela termo-regulação (29, 31,32). Porém a maioria se ramifica a partir da meta-arteríola, (capilares nutricionais, potenciais ou verdadeiros), terminando também numa pré-vênula, sendo responsáveis pelas trocas metabólicas. (31, 32, 33). Estas trocas são possíveis graças ao fato de o esfíncter pré-capilar ser a última região, que possui célula muscular lisa antes do capilar. Estes esfíncteres encontram-se predominantemente abertos permitindo a passagem de sangue para o capilar e desta forma permitindo as trocas metabólicas (32). Fig.1

ESQUEMA DA MICROCIRCULAÇÃO

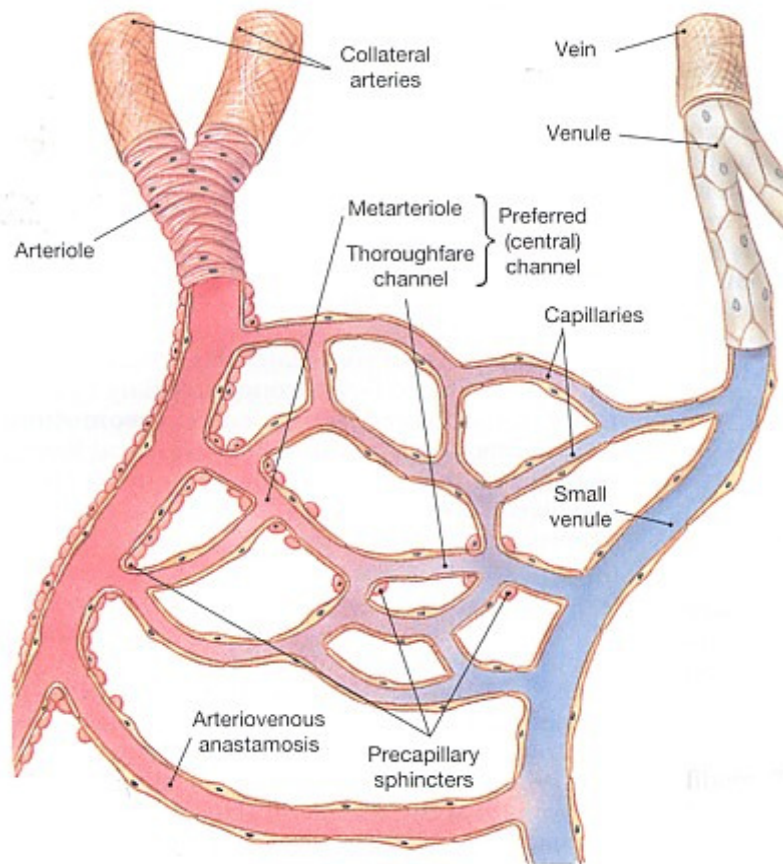


Fig.1. Esquema da microcirculação (reprodução de K.H.Parker(34)).

Também fazem parte da rede microcirculatória anastomoses arteríolo -venulares (aav) e pequenas veias (V) (29).

Os capilares são vasos de aproximadamente $5\mu\text{m}$ e seu número varia de acordo com a atividade do tecido. Já as vênulas são vasos de capacitância e por isto, suas paredes elásticas, são bem mais desenvolvidas.

Por fim, os linfáticos são delgados túbulos em forma de saco e possuem apenas endotélio (35).

- **Fisiologia da microcirculação**

A organização da microcirculação objetiva o equilíbrio hemodinâmico. Sua morfologia visa atender às necessidades funcionais e metabólicas locais através da nutrição tecidual e ação funcional, termorreguladora, que ocorre nas anastomoses entre pequenas artérias e veias e entre pequenas arteríolas e vênulas (33) (32). Para tanto, são necessários mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo na microcirculação. São três os mecanismos:

1. Mecanismo central - mediado por barorreceptores carotídeos, sistema renina-angiotensina, mecanismos de regulação hormonal e renal da quantidade de sódio e água (33).
2. Regulação regional - ocorre sobre pequenas artérias, arteríolas, metarteríolas. A ação se dá por receptores alfa adrenérgicos levando à vasoconstrição. Nas comunicações artério-venosas, a ação é vasodilatadora, ocorrendo por fibras simpáticas colinérgicas (receptor colinérgico), e liberação de adrenalina com ação vasoconstrictora (receptor adrenérgico) sobre vênulas e pequenas veias. (33, 36, 37). A camada média das arteríolas é bem desenvolvida, sendo por isto chamada, vasos de resistência. A musculatura lisa nesta camada, é responsável pelas taxas da pressão arterial mínima e regulam o fluxo de sangue para o leito capilar. Sua inervação é adrenérgica, permite a vasoconstrição, tornando-a responsável pela pressão com que o sangue chega ao leito capilar para permitindo as trocas metabólicas passivas.(8)(33) (32, 38).
3. Regulação local - é feita pelo endotélio. Neste mecanismo, as substâncias que vão mediar as respostas são liberadas pelo próprio endotélio (33).

- **O endotélio e manutenção do tônus vascular**

Células endoteliais recobrem internamente todos os vasos, compondo um sistema orgânico, o endotélio, que além disto, mantêm a homeostase do vaso através da manutenção do tônus vascular, coagulação, trombólise, resposta inflamatória e imune, transporte de solutos, crescimento celular local, proteção do vaso contra injúrias por substâncias circulantes, e reparação local. A informação é detectada e transmitida para todas as outras células endoteliais através de comunicações intercelulares.(32, 39).

Os capilares são formados por uma única camada de células endoteliais. Eles não possuem componente muscular para regular o tônus vasal, tornando importante seu papel na nutrição celular. Fatores como tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial, arteriosclerose, inflamação, deficiência estrogênica, envelhecimento, hipóxia e o diabetes são responsáveis pela disfunção deste endotélio. (32, 35, 39).

Como o endotélio não tem capacidade contrátil, a modulação do tônus vascular é feito através da liberação de óxido nítrico (ON) por este endotélio, sendo necessário para sua liberação, haver entrada de cálcio na célula endotelial (39, 40). O ON, liberado pelo próprio endotélio, é chamado fator de relaxamento do endotélio. O precursor do ON é a L-arginina que, através da ação da enzima óxido nítrico sintetase (eONS), produz esta substância no endotélio e é cálcio-dependente. O ON é mediador primário da vasodilatação endotélio-dependente. Ele irá atuar em vasos que possuam musculatura lisa, e desta forma, controlar o fluxo sanguíneo que chega aos capilares (39). Além desta ação vasodilatadora, ele é responsável pela inibição da agregação plaquetária e a proliferação da CMLV, e ainda, modula a trombólise, coagulação e inflamação, ou seja, uma ação anti-aterogênica (37, 41)

A membrana endotelial possui invaginações chamadas de cavéolas. A conformação das cavéolas é mantida por uma proteína chamada de caveolina e colesterol (39). Dentro

das cavéolas, está presente uma proteína, a caveolina-1. Esta proteína, ao sofrer o cisalhamento dos elementos sanguíneos, pressão arterial e estiramento da parede do vaso, promove a liberação da enzima sintase óxido nítrico (eONS), a qual em presença de cálcio intracelular, libera óxido nítrico (ON) para o músculo liso vascular adjacente. O óxido nítrico (ON), ativa o monofosfato guanilato ciclase (GMPc), que diminui o cálcio presente nas células da musculatura lisa vascular e, conseqüentemente, provoca o relaxamento desta musculatura. A vasoconstricção é estimulada pelo aumento do cálcio intracelular. Quando há isquemia, ocorre abertura do esfíncter pré-capilar, há aumento do fluxo sanguíneo, aumento de força de cisalhamento e conseqüente liberação de ON.

Não só o ON, como também as espécies reativas de oxigênio (EROx), são produzidos pelo endotélio. Os EROx são moduladores da atividade biológica do óxido nítrico, agentes com ação inibitória sobre o ON, levando à vasoconstricção. Portanto, o equilíbrio entre os dois é fundamental para que se mantenha o tônus vascular(37).

A manutenção do tônus dos vasos de musculatura lisa, é realizada através da produção de fatores também produzidos pelo endotélio. São eles fatores de contração (EDCF) e fatores de relaxamento (EDRF) do endotélio (32, 37). A lista destes fatores segue abaixo.

Dentre os EDCF, temos:

- endotelina-1 (ET-1)
- tromboxano A₂ (TA₂)
- prostaglandina H₂ (PGH₂)
- ânions superóxido (espécies reativas de O₂) (ERO₂)

- espécies reativas de oxigênio (EROx)

Os EDRF são:

- óxido nítrico (ON)
- prostaciclina (PGI₂)
- monóxido de carbono (CO)
- fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)

- **Síntese de óxido nítrico**

A produção de ON aumenta ou diminui de acordo com a necessidade do órgão. Em situações de aumento de pressão arterial, conforme já dito, ocorre estiramento da parede arterial estimulando a produção de ON. O próprio ON faz feed-back negativo inibindo a ação da enzima e NOS(32).

A síntese de ON depende da entrada de cálcio (Ca⁺⁺) na célula. Os principais transportadores de Ca⁺⁺ são acetilcolina, bradicinina, estrógeno, insulina, AMPc, GMPc. O aumento de Ca⁺⁺ intracelular ativa a enzima eNOS ativando-a e tornando-a livre para síntese de ON. O colesterol aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) e os EROx a inibem.

O ON tem sua síntese com a ajuda da enzima (eNOS) que catalizará a reação do oxigênio com o aminoácido L-arginina, em presença de calmodulina, Ca⁺⁺, NADPH e BH₄ a fim de sintetizar NO e L-citrulina. O endotélio requer cálcio para responder a qualquer estímulo. A entrada deste íon na célula endotelial é fundamental para síntese de ON e prostaciclina. Os principais transportadores de cálcio estão nas cavéolas. Estes canais são ativados pela acetilcolina, bradicinina, estrógeno, insulina, nucleotídeos

estimulados pelo AMPc e GMPc. O aumento do cálcio intracelular promove a ligação da calmodulina (proteína existente ao nível da cavéola) a eONS, levando à quebra da ligação da enzima com a caveolina dentro da cavéola tornando a enzima ativa para a síntese de ON. Para síntese de ON a eONS tem de estar separada da caveolina e ligada à calmodulina e na presença de nicotinamida adenosina difosfato (NADPH) e (BH₄). O ON pode atravessar a membrana basal da célula endotelial e chegar ao músculo liso vascular. Neste sítio, o ON ativa a guanil ciclase monofosfato (GMPc) que diminui o Ca⁺⁺ intracelular e leva ao relaxamento do vaso (Fig 2).

SÍNTESE DE ÓXIDO NÍTRICO A PARTIR DO ENDOTÉLIO.

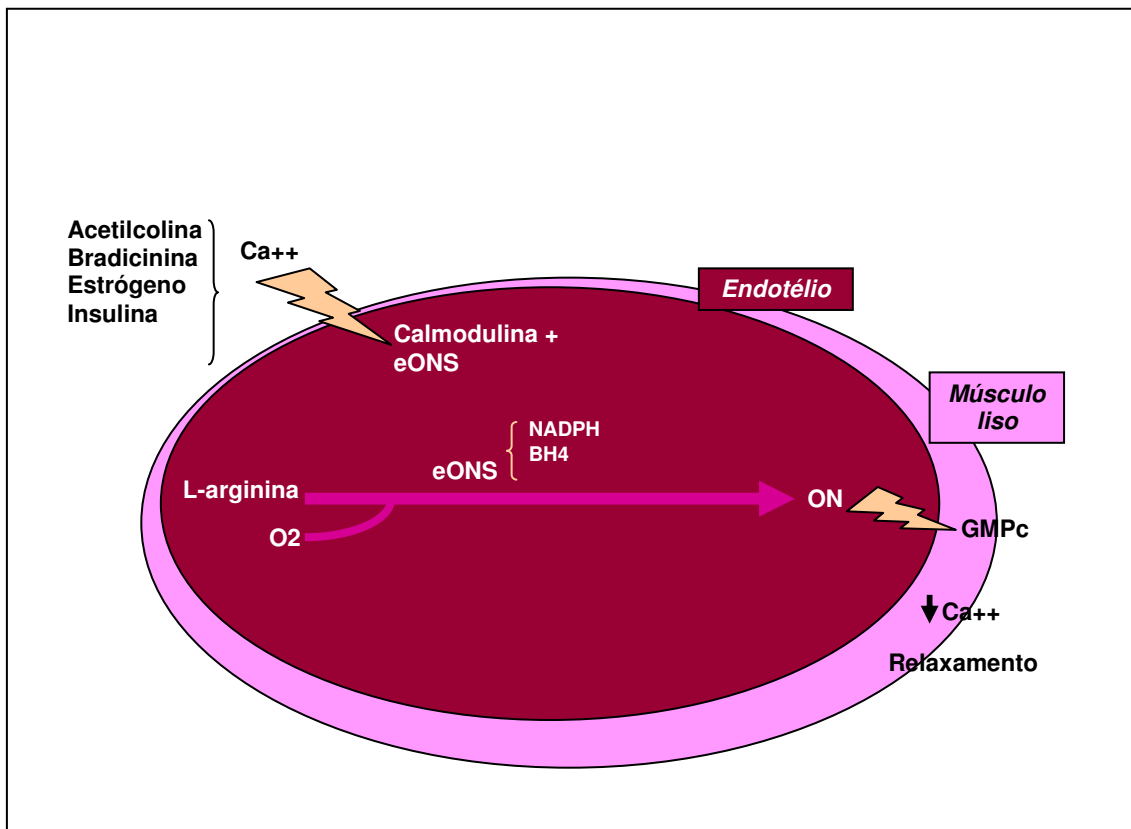


Fig 2. A eNOS catalisará a reação do O_2 com a L-arginina na presença de NADPH e tetraidobiopteridina levando a formação de ON. Este atravessa a membrana basal da célula endotelial e chega ao músculo liso vascular onde estimulará o GMPc com conseqüente diminuição do Ca^{++} intracelular levando ao relaxamento da musculatura lisa vascular. O_2^- = radical superóxido; $ONOO^-$ = peróxidonitrito; H_2O_2 = peróxido de hidrogênio; GMPc = guanosina cíclica monofosfato (Reproduzido de Luz et al⁽⁴²⁾ modificado pela autora).

O ON pode reagir, ainda dentro da célula endotelial, com o ânion superóxido ou qualquer outra espécie de EROx e ser inativado e convertido a peróxidonitrito ($ONOO^-$), sendo extremamente lesivo para célula endotelial. Logo, a manutenção do equilíbrio oxidativo é essencial para preservar a atividade biológica do óxido nítrico e evitar o stress oxidativo, quando ocorre maior produção de substâncias oxidantes. Esta é a causa da maior produção de peróxidonitrito, a qual está envolvida no mecanismo fisiopatológico de doenças vasculares. A produção de EROx pode ocorrer pela ação da eONS devido à baixa disponibilidade intracelular de L-arginina, ou tetraidobiopteridina, enzima conversora da angiotensina, interleucina, TNFalfa, ou

baixa disponibilidade de superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (39, 40). As espécies reativas de oxigênio – EROx – são moduladores da atividade do ON. Essas duas substâncias devem estar em equilíbrio para manutenção do tônus vascular. No caso de haver maior produção de EROx, ou menor atividade de forças antioxidantes, ocorrerá uma condição patológica de estresse oxidativo(43) (Fig 3). A disfunção endotelial é frequentemente designada como a perda da vasodilatação endotélio-dependente. A caracterização do ON como fator relaxante derivado do endotélio marcou vários estudos mesmo havendo outros mediadores com a mesma função(42). A endotelina 1 é um potente vasoconstrictor liberado nos casos de lesão endotelial nos vasos sanguíneos. Dentro do endotélio ela é ativada e liga-se aos receptores da camada de músculo liso vascular (CMLV) estimulando a vasoconstrição e proliferação desta camada. A endotelina potencializa a ação de outros peptídeos vasoativos como a serotonina, norepinefrina e angiotensina II, além de participar da ativação plaquetária e leucocitária (41, 42, 44).

SÍNTESE DE ÓXIDO NÍTRICO EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS

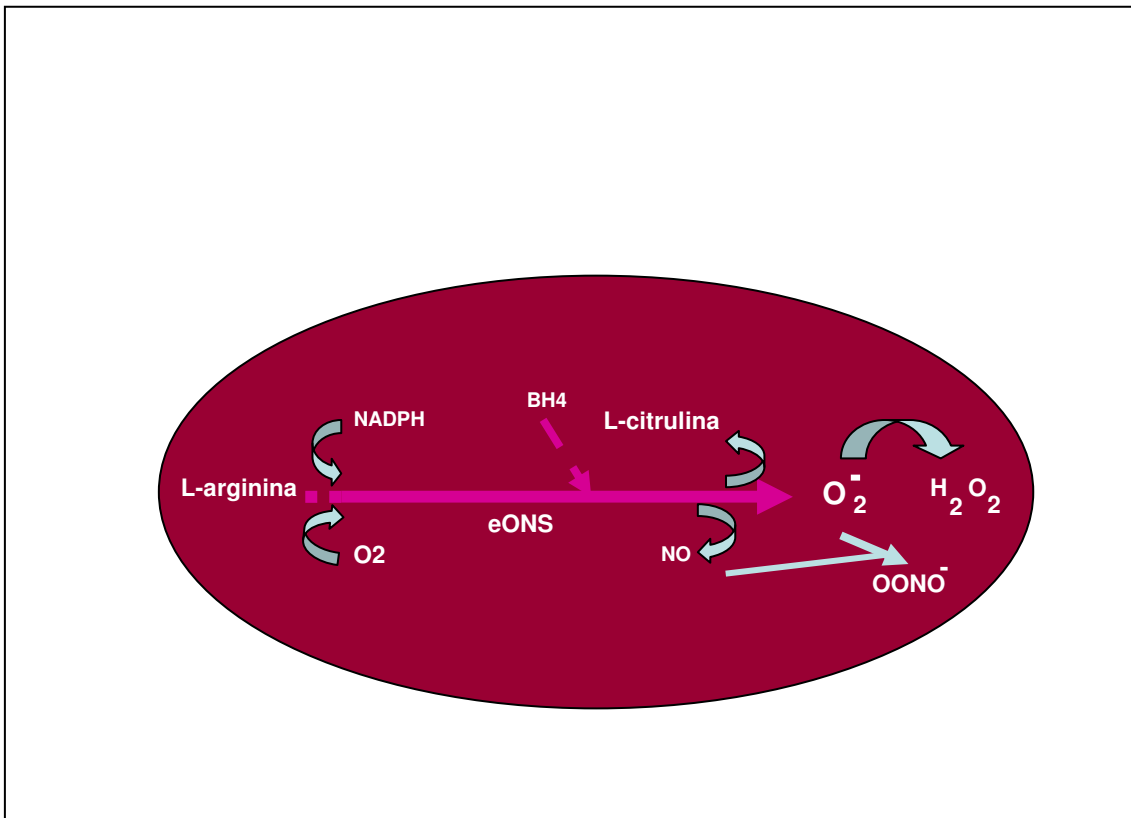


Fig. 3- Baixas concentrações de substrato L-arginina e/ou dos co-fatores essenciais à sua síntese (tetrahydrobiopteridina e outros) podem levar à formação de radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$). O NO pode ser desviado para gerar outra espécie reativa, o peróxido nitroso ($ONOO^-$) (Reproduzido de Luz et al⁽⁴²⁾ modificado pela autora).

• O PAPEL DA INSULINA SOBRE O ENDOTÉLIO

É sabido, que a insulina tem importante papel na função normal do endotélio vascular no que tange a regulação de nutrientes para o leito tissular⁽⁴⁵⁾. A insulina normalmente estimula a síntese de ON que beneficiará a vasomoção e terá efeitos antitrombóticos por ser ela, inibidora da adesão e agregação plaquetárias e, atuar sobre a hemorreologia da hemácia. Acoplada a receptor na membrana eritrocitária, induz a atividade antiinflamatória destas células. Inibe a produção de ET-1 pelo endotélio^(41, 42, 45, 46).

Sua ação aterogênica é explicada pelo estímulo à síntese de lipídeos, proliferação da CMLV, síntese de colágeno e produção de fatores de crescimento endotelial(42).

O efeito da insulina é bifásico, com uma fase imediata e rápida e outra fase tardia. No primeiro momento, o efeito está ligado à ativação da eONS, já o tardio dependeria da expressão do gene eONS(45, 47). A produção normal de ON tanto estimula a vasomoção como é anti-trombótico a curto prazo. A longo prazo, ela inibe o crescimento e a migração de células da CMLV, o que também tem implicação na fisiopatologia da resistência insulínica. Há evidências de que a hiperinsulinemia acompanhada da resistência insulínica, podem agravar esta situação pelo aumento na produção endotelial e liberação da ET-1(41, 45).

• ENDOTÉLIO E O DIABETES MELLITUS

O diabetes leva a uma disfunção endotelial, ou seja, perda da vasodilatação dependente do endotélio. Apesar de estar clara esta disfunção neste grupo de pacientes, não se sabe exatamente os mecanismos envolvidos. Pode haver tanto uma diminuição na síntese de ON como uma inibição da eONS, aumento na degradação de ON ou surgimento de prostanóides vasoconstrictores. É possível que sejam somados à uma possível inflamação subclínica, a resistência insulínica, a hiperglicemia e o stress oxidativo (37, 42).

No diabetes mellitus, a hiperglicemia bloqueia a via que sintetiza NADPH induzindo à um metabolismo alternativo, onde a glicose é oxidada a sorbitol pela ação da enzima aldose redutase. O NADPH é oxidado liberando radicais livres. A seguir ocorre a reação de oxidação do sorbitol em frutose que é acoplada ao NAD reduzido formando NADH. Este último, no citosol, leva a depleção de BH₄ (co-fator essencial para produção de eONS, resultando em desacoplamento desta enzima e conseqüente

diminuição da síntese de ON. O estado diabético aumenta a atividade da eONS diminuindo a disponibilidade de ON. (42).

O surgimento de complicações nos diabéticos tem sido atribuídos ao acúmulo de sorbitol (48).

A Hiperglicemia provoca uma reação de glicação que reage com as proteínas plasmáticas da membrana celular formando bases, as quais, após sofrerem glicação avançada, se aderem à camada subendotelial resultando em disfunção endotelial. Durante este processo surgem ERO_2 , as quais alteram a homeostasia celular, reagindo com o ON existente e produzindo espécies altamente reativas de peróxido nítrico ($ONOO^{\cdot}$) Fig3. Os produtos finais da glicação avançada estimulam a produção de radicais livres. Sendo assim, a hiperglicemia contribui para o dano vascular. A glicosilação e a geração de seus produtos, ERO_2 e radicais livres podem estar implicados no processo aterosclerótico e na microangiopatia diabética. A formação deste radicais vai depender da taxa de proteína glicosilada e do tempo de exposição à hiperglicemia. A glicosilação e a oxidação estão extremamente embricadas. O aumento do stress oxidativo levando a um excesso dos radicais livres, pode ser o centro da doença diabética já que o dano celular como a oxidação de lipoprotéica e, a alteração da atividade plaquetária são propriedades dos radicais livres e seus produtos, os peróxido lipídeos (37, 49).

No diabetes há o surgimento de substâncias vasoconstrictoras como o tromboxano A2 (TXA2) e a prostaglandina H2 (PGH2). O bloqueio do TXA2 é feito pelos inibidores da sintase do tromboxano. No diabetes, estes inibidores não agem adequadamente, o que parece implicar o TXA2 e seu precursor, o H2 pela alteração endotelial(42).

- **Métodos de estudo da microcirculação**

A microcirculação representa a menor unidade funcional do sistema cardiovascular, onde ocorre interação entre sangue e tecidos criando um meio necessário para o funcionamento celular(50).

Atualmente possuímos vários métodos de estudo da microcirculação. São métodos que se usam das propriedades ópticas e térmicas da pele que são modificadas pela quantidade de fluxo sanguíneo perfundido (29).

Vários métodos são utilizados atualmente com finalidade de avaliação do suprimento sanguíneo nas extremidades ou em parte delas, o que vem a determinar, muitas das vezes, a presença e a severidade das desordens arteriais e/ou venosas. Muitos destes métodos, entretanto, não dão nenhuma informação sobre o estado microvascular das áreas doentes. Isto é particularmente verdadeiro para a circulação cutânea, na qual, preferivelmente, há uma complexa rede capilar com vasos nutricionais, termorregulatórios e shunts artério-venosos. Dentre estes métodos encontram-se a fluxometria Doppler a laser, a pletismografia, a oximetria tissular e a tensimetria capilar. Os objetivos de estudo nestes métodos são os de fluxo sanguíneo/perfusão, débito circulatório, oxigenação tissular e pressões intracapilares respectivamente. São formas de se quantificar o fluxo total regional mas não têm condições de avaliar as condições do segmento nutricional da microcirculação. O método mais adequado na avaliação clínica da circulação capilar cutânea é a capilaroscopia (29, 51). Berardinelli foi quem primeiro descreveu o aspecto dos capilares em seus pacientes, inclusive diabéticos (9). Halfoun et al. (2003) demonstraram a possibilidade de avaliar a rede microcirculatória através de medidas dos segmento transversos do capilar com um programa de análise de imagens durante a reperfusão após isquemia induzida em dedo da mão (25, 33). É possível avaliar a viabilidade da pele em as áreas cutâneas com

diminuição da microcirculação, utilizando o microscópio para estudar as mudanças nestes capilares da rede microcirculatória. Tanto morfologia quanto fluxo sanguíneo podem ser investigados. A associação da capilaroscopia com os métodos acima descritos, permitem a avaliação ampla da microcirculação podendo detectar alterações precoces nestes território (50-54).

Medidas de oxigênio transcutâneo tem sido feitas por muitos anos na prática clínica de rotina para avaliar a viabilidade da pele de pacientes com desordens vasculares. Tem sido demonstrado recentemente, que a inalação do oxigênio pode induzir a vasoconstrição em indivíduos saudáveis e pacientes com moderada insuficiência arterial periférica, mas com aumento de microcirculação em áreas com isquemia severa (54, 55).

Utilizando diferentes combinações de técnicas podemos retirar informações sobre fenômenos patofisiológicos da microcirculação como doenças do tipo das colagenoses, desordens vasculares, fenômeno de Raynaud, diabetes e hipertensão arterial. A Utilização conjunta de técnicas para macro e microcirculação, são de grande importância para avaliar o efeito dos procedimentos terapêuticos em muitas destas patologias.

Há um interesse e necessidade cada vez maiores em se estudar a microcirculação por ser nela que encontramos sinais de microangiopatia funcional precoce no diabetes mellitus. Por este motivo, dois são os métodos de estudo da microcirculação ao nível de pele atualmente (10, 22, 29, 51).

- **Fluxometria a Doppler Laser**

O Doppler laser fluxômetro, mensura o fluxo sanguíneo no leito vascular termorregulatório e no plexo venoso subpapilar. É de fácil manejo na prática clínica,

mas a interpretação dos resultados pode ser às vezes difícil. O efeito Doppler aplicado ao feixe de luz laser tem sido usado para o estudo de fluxo em microcirculação. É utilizado o mesmo princípio que o usado para o Doppler ultra-som em que é tomada a velocidade das hemácias através do gradiente entre frequência emitida e refletida. A penetração do raio laser é de apenas 2mm na pele, sendo assim, ele avaliará apenas a microcirculação. Não é um método que determine propriedades do fluxo já que ele incide no tecido como um todo. A movimentação das células da rede capilar vai definir a diferença de frequência. Deve-se levar em conta que o método quantifica fluxo, sendo que neste há uma determinada concentração de hemácias circulantes que é variável na microcirculação. O fluxo difere entre os leitos vascular termorregulador e nutricional, o que leva à erros de medida(56-58). Nos capilares das mãos e pés, aproximadamente 90% do sangue flui através do leito vascular subpapilar (termorregulador) e cerca de 10% passa pelos capilares nutricionais. O Doppler detecta sinal de maior intensidade em capilares termorreguladores como foi constatado por Fagrell(55).

- **Oximetria Transcutânea**

Método que visa mensuração da pressão parcial de oxigênio no leito capilar. Este exame difere dos demais por fornecer dados metabólicos sendo bastante útil se somarmos aos demais exames. Para o método, são utilizados eletrodos sobre a pele isquêmica. O oxigênio dos tecidos é reduzido a catodo de platina produzindo uma corrente elétrica proporcional à pressão parcial de O_2 . No transdutor que contém o catodo, há um elemento que aquece a pele a 45^0 C para facilitar a difusão do O_2 e proporcionar fluxo capilar ideal. O O_2 que se difunde para pele é o resultado do afluxo sanguíneo, subtraído do consumido pelas células. Nos casos de afluxo sanguíneo precário, quase nenhum oxigênio estará em excesso e a pressão cutânea tenderá a zero.

Entretanto, antes disto, ocorrem mecanismos de compensação que tentarão manter a viabilidade do tecido, sendo assim é um exame adequado apenas para casos de isquemia crítica. Ainda assim, outros fatores podem interferir na medida de pressão transcutânea de oxigênio como por exemplo: obesidade, celulite, aumento do tônus simpático, temperatura da pele (57, 58).

- **Pletismografia**

Seu nome tem origem em duas palavras gregas: *pletysmos*, quer dizer volume e *graphein* se refere a registro. Logo é o registro de modificação de volume de um segmento corporal. A pletismografia estuda tanto os fenômenos fisiológicos arteriais quanto venosos através de dois sistemas: a pletismografia de oclusão venosa e a pletismografia arterial. A pletismografia de oclusão venosa é usada para estudar o sistema venoso mas pode-se determinar a quantidade de fluxo arterial segmentar, já que o enchimento venoso na unidade de tempo, está relacionado com o fluxo arterial para o segmento estudado. O exame é realizado colocando-se um garrote distal e outro proximal ao segmento que se quer estudar com a finalidade de ocluir os sistemas venosos superficial e profundo. São instalados transdutores neste segmento para medida de aumento de volume na unidade de tempo. Após 45 a 90 segundos são liberados os garrotes e os transdutores captarão a variação de volume que fluirá para o segmento em estudo e esta medida será $\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^3$. Como variante desta, existe a pletismografia a ar que serve ao estudo das doenças venosas dos membros inferiores. Consta de uma câmara de ar com manguito de aparelho de pressão que é colocado entre joelho e tornozelo, conectado a transdutor de pressão e este ligado á um registrador de papel. Com o paciente deitado, a câmara é inflada e a partir daí serão feitos os registros a partir de mobilizações do membro inferior.

A pletismografia arterial registra fenômenos correspondentes aos pulsos arteriais comandados pelo ciclo cardíaco. Existem a pletismografia de luz e a de mercúrio. Na primeira a quantidade de luz refletida vai depender da quantidade que é absorvida pelos glóbulos vermelhos da derme. Há mais glóbulos vermelhos durante a sístole que na diástole. Essas variações são registradas por meio de gráfico qualitativo, não sendo permitida uma avaliação quantitativa do fenômeno. A pletismografia arterial por mercúrio usa princípios de correlação linear entre a resistência à corrente elétrica e o comprimento de uma coluna de mercúrio.

Sua aplicação maior está na obtenção das pressões de segmentos corpóreos, principalmente quirodáctilos e pododáctilos (dedos das mãos e dedos dos pés) (33, 50-52, 54, 58, 59).

Em todas estas modalidades, entretanto, as avaliações da microcirculação são feitas de modo indireto, já que nestas não se consegue aferir *in situ*, possíveis alterações que venham a ocorrer.

- **Videocapilaroscopia Basal e Dinâmica**

A dinâmica da microcirculação pode ser avaliada, através de microscópio óptico, o videocapilaroscópio.

As primeiras observações de capilares cutâneos foram feitas por Berardinelli que usou lupa estereoscópica para visualização de capilares cutâneos de seus pacientes, inclusive diabéticos (7, 9).

Para Fagrell (1993), os sintomas em pacientes com doenças vasculares periféricas não são causados por processos obstrutivos, mas sim por alterações da circulação nutricional local (55). Ele considerou o método como apropriado para testar o efeito imediato de substâncias vasoativas sobre o fluxo sanguíneo capilar nutricional

da pele. Ostergren e Fagrell (1986) usaram o método para estudar a dinâmica do fluxo sanguíneo da microcirculação em condições fisiológicas, avaliando a medida de velocidade de fluxo em diferentes temperaturas, variações do hematócrito e lançando mão da hiperemia reativa, após 1 minuto de oclusão arterial na base do dedo da mão. Este estudo permitiu verificar a reprodutibilidade do método quanto à velocidade máxima do fluxo sanguíneo capilar e ao tempo máximo para alcançá-la (60, 61).

A videocapilaroscopia permite a visualização dos capilares nutricionais e tecido em torno destes fornecendo desta forma, um reflexo da microcirculação do organismo (54, 62).

Atualmente, o método permite a visualização da microcirculação através de transluminação do epitélio cutâneo do leito ungueal de dedo da mão. A imagem é transferida para um computador e reproduzidas em tela de TV. O computador possui programas capazes de fotografar as imagens, mensurar perímetro e diâmetro do capilar selecionado. (29, 63)

O exame permite informações quantitativas, qualitativas, estáticas e dinâmicas, além de experimentos com estímulos fisiológicos como exposição ao frio, calor, testes com estímulos farmacológicos (29, 63). Este método, assim como a pletismografia, possibilita mensurações após isquemia do quirodáctilo selecionado. Isto contribui para compreensão do mecanismo fisiopatológico dos problemas vasomotores das extremidades (57).

Além de ser um método não doloroso e não invasivo, ele permite avaliar de forma direta e seletiva a microcirculação. Esta pode ser vista de forma ampla servindo como reflexo de condições locais, regionais e sistêmicas (36, 38, 50, 51, 57).

- **Provas Funcionais associadas à Videocapilaroscopia**

A microcirculação pode ser avaliada de forma dinâmica através de provas funcionais utilizando-se de estímulos farmacológicos, fisiológicos, exposição ao calor ou frio e ainda o teste de hiperemia reativa (19, 20, 32, 53, 60, 64). No nosso trabalho utilizamos o teste de hiperemia reativa.

- **Teste de hiperemia reativa – THR**

A hiperemia reativa ocorre quando o pesquisador interrompe temporariamente o fluxo sanguíneo no dedo do examinado. A hipóxia provocada libera substâncias vasodilatatórias, sendo a mais importante o ON, que vem a estimular a vasodilatação e conseqüente hiperemia reativa (22, 29, 65).

Nesta técnica pode haver uma grande variação hemodinâmica inter indivíduos. Para evitar esta questão, Fagrell e cols (1994), propuzeram que houvesse uma padronização da prova de hiperemia reativa. Para tal a mesma passou a ser realizada mediante uma oclusão do fluxo arterial com duração de um minuto(66).

A reprodutibilidade da prova foi testada por Otergren e Fagrell no que se refere à velocidade máxima (de pico) do fluxo sanguíneo capilar e ao tempo gasto para alcançá-la(61).

Atualmente o teste é feito utilizando-se de um esfignomanômetro colocado na região bicipital ou falange proximal do 4^o dedo da mão não dominante, insuflado à uma pressão maior que a máxima do indivíduo por um período de 1 a 5 minutos após o que ele é desinsuflado. Podem ser registrados os eventos com a VCD e DLF permitindo que seja medida a velocidade do fluxo sanguíneo naquele segmento(19, 28, 32, 51, 53, 64, 67-69). A partir de então ocorre aumento na força de cisalhamento sobre o endotélio provocando aumento da entrada do cálcio para o meio intracelular, que, por sua vez,

libera eONS que levará ao relaxamento do músculo liso vascular. Este ativará a eONS com conseqüente vasodilatação mediada pelo ON liberado (42). O protagonista no THR é a hipóxia na região de microcirculação levando à hiperemia reativa após a liberação do fluxo sanguíneo, aumentando o estresse de cisalhamento e ocasionando a vasodilatação endotélio-dependente em arteríolas e distensibilidade capilar (42).

Este teste nos permite avaliar a resposta anormal microcirculatória em diabéticos sendo um dos melhores testes para avaliar a função da microcirculação nutricional (57, 70).

A solidez das medidas apontam para resultados reprodutíveis no que se refere à velocidade máxima do fluxo sanguíneo e ao tempo para alcançá-los (28, 66,68).

- **Reatividade em diabéticos**

Estudos realizados por Jorneskog e cols (1998), em diabéticos tipo 1 usando a videofotometria capilaroscópica e o Doppleraserfluxometria, demonstraram que há uma diminuição tanto na velocidade sanguínea quanto no fluxo em capilares após 1 minuto de oclusão da falange proximal de dedo da mão. Já em outro estudo utilizando o mesmo método, também com diabéticos tipo 1, a velocidade máxima foi menor no grupo de pacientes quando comparados à controles sadios e mais baixo nos pacientes com mau controle metabólico (71). Comparando diabéticos do tipo 1 com controles saudáveis registrou-se uma vasomoção lenta no grupo de diabéticos tipo 1 (27, 72).

Em diabéticos tipo 2 também é observada diferença estatística quanto ao pico de velocidade máxima e um tempo prolongado para alcançar esta velocidade apontando para respostas auto-regulatórias anormais (73).

A medida da área do segmento transverso do capilar, foi realizada por alguns autores em pacientes diabéticos do tipo 2. Em todas estas pesquisas, não ocorreu diferença estatística na área máxima alcançada pós liberação do fluxo na falange proximal do dedo da mão, mas estes despenderam mais tempo para alcançá-la durante a reperfusão (25). Pazos Moura e cols não relacionaram seus achados com o nível metabólico de controle e/ou duração do diabetes (73).

4. METODOLOGIA

- **Desenho do Estudo**

O estudo foi descritivo, com delineamento transversal e foram incluídos 61 indivíduos oriundos do Serviço de Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, no período de Fevereiro de 2007 a Novembro de 2008.

Todos foram submetidos a exame clínico, laboratorial e instrumental. O exame instrumental foi realizado através da videocapilaroscopia dinâmica. Neste exame foi estudada a reatividade microvascular de pacientes saudáveis, sem história de diabetes na família, e de pacientes diabéticos do tipo 1 sem complicações microvasculares clinicamente detectáveis e com bom controle metabólico recente. A área do segmento transversal capilar foi a variável utilizada como parâmetro de resposta microcirculatória durante a hiperemia reativa.

Todos os participantes preencheram os critérios de inclusão e exclusão, aceitaram por escrito em participar do estudo após lerem ou ouvirem o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Comissão de Investigação Científica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), sob nº 065/06.

- **Amostra**

Foram selecionados 61 indivíduos, entre 18 e 35 anos, após terem sido examinados, feito exames laboratoriais, terem preenchido os critérios de elegibilidade abaixo citados e concordarem em participar do estudo após lerem ou ouvirem o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

Os participantes foram então, divididos em dois grupos (Tabela 1):

Grupo controle = composto de indivíduos saudáveis (grupo 1)

Grupo Alvo = grupo de diabéticos tipo 1 (grupo 2)

Tabela 1: Classificação dos grupos participantes

GRUPOS	CARACTERÍSTICAS
Controle (grupo 1)	indivíduos saudáveis
Alvo (grupo 2)	diabéticos tipo1*

* Segundo critérios recomendados pela Organização Mundial de Saúde (77)

O grupo controle constou de funcionários, parentes de funcionários e estudantes do HUCFF (HU), todos saudáveis e sem história de diabetes na família. O grupo alvo constou de pacientes diabéticos do tipo 1, sem complicações e sem história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, oriundos do ambulatório de Nutrologia do HU e 1 aluno deste mesmo hospital. Os critérios adotados para definir um indivíduo como portador de DM1 foram: quadro de cetoacidose inicial ou necessidade de uso de insulina desde o diagnóstico ou controle inadequado com droga oral nos primeiros meses após o diagnóstico com necessidade de manutenção do uso de insulina.

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- **Críticos de Inclusão**

1. Concordarem, por escrito, em participar do estudo após lerem ou ouvirem o termo de consentimento livre e esclarecido.
2. Idade entre 18 e 35 anos.
3. Ambos os sexos.
4. Todas as etnias.
5. Boa visualização das alças capilares em determinado campo com clareza óptica suficiente.

Para o controle (grupo 1)

1. Indivíduos saudáveis, sem história de diabetes na família.
2. Teste de Sobrecarga Glicêmica normal, segundo os critérios diagnósticos de diabetes e seus estágios pré-clínicos estabelecidos (76).

Para o alvo (grupo 2)

1. Indivíduos diabéticos do tipo 1, com glicemia capilar até 250 mg/dl no dia do exame videocapilaroscópico.
2. Não terem parentes de primeiro grau com diabetes.

- **Critérios de Exclusão**

Para ambos os grupos

1. Fazer uso de hipoglicemiante oral.
2. Fazer uso de hipolipemiante oral.
3. Hepatopatia clinicamente evidente.
4. Índice de massa corporal (IMC) $\geq 25\text{Kg/m}^2$ (78).
5. Creatinina $> 1,5$ mg/dl.
6. Triglicerídeos > 150 mg/dl.
7. Dosagem de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl (grupo controle).
8. Glicemia pós sobrecarga glicêmica ≥ 140 mg/dl (grupo controle).
9. Insuficiência arterial periférica.
10. Uso de substâncias vasoativas.
11. Hipertensão arterial (segundo critérios abaixo descritos)
12. Lesões dermatológicas ou processos inflamatórios nas mãos.
13. História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau.
14. Gestação.

15. Será excluído, aquele que tiver pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg em três medidas em dias diferentes(79).

Os participantes que preencheram os critérios acima forma orientados a comparecer no setor de métodos especiais do HUCFF/UFRJ onde foi realizado o exame clínico, receber orientações, por escrito, as orientações a serem seguidas anteriormente ao exame de videocapilaroscopia. As orientações são as seguintes:

- 1- Não cortar cutículas das unhas 30 dias antes do exame de capilaroscopia.
- 2- Não lesar as cutículas dos dedos até um mês antes do exame. Proteger mãos ao realizar atividades que possam lesá-las.
- 3- Não vir ao exame com as unhas pintadas.
- 4- Não fumar 24 horas antes do exame.
- 5- Suspender medicações 24 horas antes do exame, exceto insulina.
- 6- Não fazer uso de qualquer medicamento no dia do exame.
- 7- No dia do exame, não tomar líquidos contendo cafeína (chá, café, mate, guaraná, coca-cola).

5. MÉTODOS

- **Avaliação Clínica**

O exame clínico constou de anamnese e exame físico. Foram colhidos dados pessoais e clínicos como sexo, cor, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) (80), pressão arterial, temperatura digital (tabela 2). Os dados foram anotados em ficha clínica padronizada (anexo 2).

O exame vascular foi feito através de avaliação de cor e temperatura da pele e palpação de pulsos dos quatro membros.

O peso e altura foram aferidos estando cada participante com roupas leves e sem sapatos. A balança utilizada era da marca Fillizolla. O IMC foi calculado de acordo com (81) sendo determinado da seguinte forma: $IMC = \text{peso(Kg)} \div \text{altura}^2(\text{m}^2)$. O diagnóstico de sobrepeso foi feito quando o índice estava acima ou igual a 25Kg/m^2 e estes eram excluídos da pesquisa. A medida de circunferência abdominal foi realizada com o indivíduo de pé, com a fita métrica paralela ao chão, sobre as cristas ilíacas, sem exercer pressão e obtendo a medida ao final da expiração (81).

Os pacientes que fazem parte do grupo 2, deverão atender aos seguintes critérios para diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1: quadro de cetoacidose inicial ou necessidade de uso de insulina desde o diagnóstico ou controle inadequado com droga oral nos primeiros meses após o diagnóstico com necessidade de manutenção do uso de insulina. A fundoscopia óptica foi realizada pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho –UFRJ. Todos os pacientes tinham fundoscopia óptica normal.

Após o conhecimento dos resultados laboratoriais e classificação de cada indivíduo nos grupos do projeto, os participantes foram orientados quanto ao preparo para a videocapilaroscopia e encaminhados para realização da mesma.

- **Avaliação Laboratorial**

Após exame clínico, todos os participantes foram submetidos à coleta de sangue, após períodos de jejum de 12 horas que incluiu as seguintes dosagens por grupos:

Grupo controle :

- Glicemia de jejum
- Glicemia pós sobrecarga glicêmica de 2 horas
- Uréia e creatinina séricas
- TGO e TGP
- Colesterol total
- LDL, HDL, VLDL

Grupo Alvo

- Hemoglobina glicada
- Glicemia de jejum
- Uréia e creatinina séricas
- TGO e TGP
- Colesterol total
- LDL, HDL, VLDL

Após o conhecimento dos resultados laboratoriais e classificação de cada indivíduo nos grupos do projeto, os participantes foram orientados quanto ao preparo para a videocapilaroscopia e encaminhados para realização da mesma.

- **Avaliação Instrumental**

Para o dia da videocapilaroscopia, os pacientes não deveriam de fumar, fazer uso de substâncias que contenham cafeína ou outra droga qualquer. Estas orientações e outras pertinentes ao exame foram explicitadas e entregues aos pacientes no dia da consulta em folha digitada (anexo 3).

O seguinte equipamento foi utilizado (Fig.4):

- Microscópio estereoscópico (Leika ® MZFLIII) com aumentos de 10 a 100 vezes.
- Videocâmara CCD, Kocon, modelo KCC-31 OND (Japão), TV Sony 21”, ao microscópio.
- Computador IBM standard Pentium II, 16 NB RAM, placa de vídeo de 1MB, monitor SVGA color HD com 500MB livres, Windows XP.
- Programa de captura de imagens (Studio Version 8) E outro para análise de imagens (Motic Image Plus); manguito digital (Hokanson®).
- Manômetro de mercúrio para realizar a prova funcional.
- Termômetro ambiental (IncoTerm ®) para registro de temperatura ambiental.

Sala de Capilaroscopia do Serviço de Angiologia do Hospital Universitário

Clementino Fraga Filho.



Fig.4- Identificação dos equipamentos da esquerda para direita: manômetro de mercúrio, Microscópio estereoscópico , computador e monitor de TV.

1. Videocapilaroscopia Basal

Ao recebermos os pacientes no laboratório de videocapilaroscopia, os mesmos foram re-lembrados quanto a natureza não invasiva do procedimento, da ausência de dor e da possibilidade de acompanharem o exame pela tela de TV que fica acoplada ao computador e ao capilaroscópio. A seguir foram tomadas as medidas de peso e altura, glicemia capilar e inspecionadas as mãos com a finalidade de detectar possíveis lesões que impedissem o exame e orientados a lavarem-nas a seguir. Quando apresentavam lesões que dificultassem o exame, eram feitas prescrições para cada caso e o exame era marcado para semana seguinte ou em quinze dias.

Todos os exames foram realizados no horário da manhã, sem uso de droga oral e ou alimentos contendo cafeína. A realização da videocapilaroscopia foi feita em sala com temperaturas que variaram em torno de 21-28°C, temperaturas aferidas no momento de acomodação do paciente em cadeira junto ao aparelho de videocapilaroscopia. Nesta posição, foi aferida pressão arterial utilizando-se o método auscultatório padrão. Os pacientes foram sentados de forma confortável, com posicionamento da mão não dominante ao nível do coração e posicionamento da mão correspondente debaixo da luz do capilaroscópio.

Um termômetro cutâneo foi utilizado para aferir a temperatura ungueal. Para tanto, ele foi posicionado à um centímetro proximal à prega cutânea do quirodáctilo a ser examinado. A pele peri-ungueal foi limpa com álcool etílico a 70%, seguida da aplicação de óleo mineral na prega ungueal com a finalidade de tornar a pela translúcida. As temperaturas variaram em torno de 20-30°C.

Os capilares são visualizados através de um microscópio estereoscópico de marca Leika ® com objetivas para 10 e 100 vezes de aumento. As alças capilares da primeira fileira forma examinadas e escolhido o melhor capilar para ser utilizado no teste de hiperemia reativa (Fig.5).

IMAGEM DE CAPILARES ATRAVÉS DO VIDEOCAPILAROSCÓPIO.

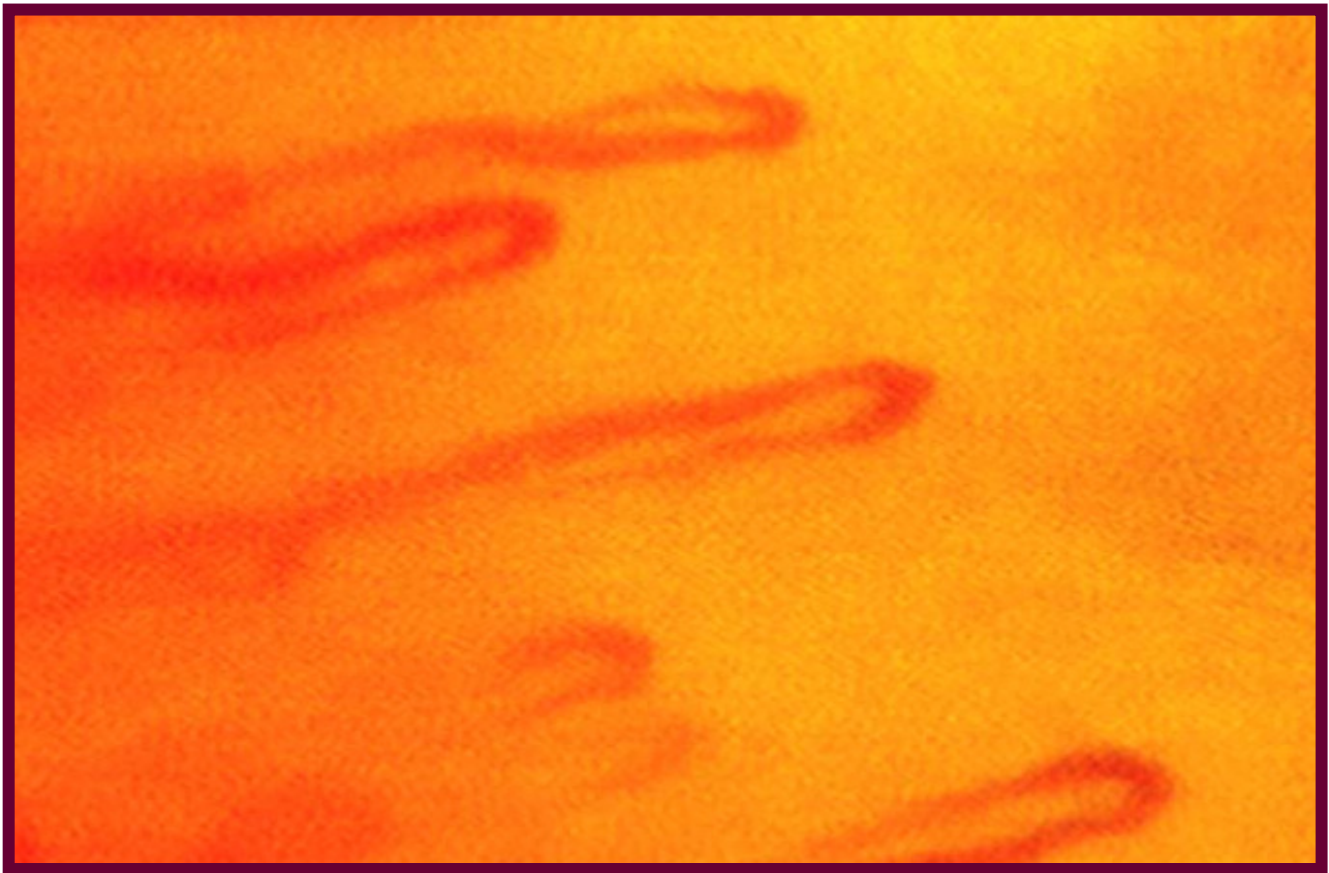


Fig.5 - Capilares visualizados ao videocapilaroscópio.

Acoplado ao microscópio, há uma microcâmera de filmagem que captura as imagens para o computador onde então são gravadas através de programa próprio além de um monitor de TV de onde o próprio paciente pode acompanhar o exame (Fig.4).

Deu-se preferência ao 4º dedo da mão não dominante. O mesmo foi imobilizado sobre um suporte confeccionado com massa de modelar. Antes da isquemia, foram gravadas 3 imagens sucessivas deste capilar durante 60 segundos. A área basal foi obtida a partir da média das 3 diferentes medidas deste vaso (Fig 6).

Esquema dos equipamentos utilizados durante a videocapilaroscopia.

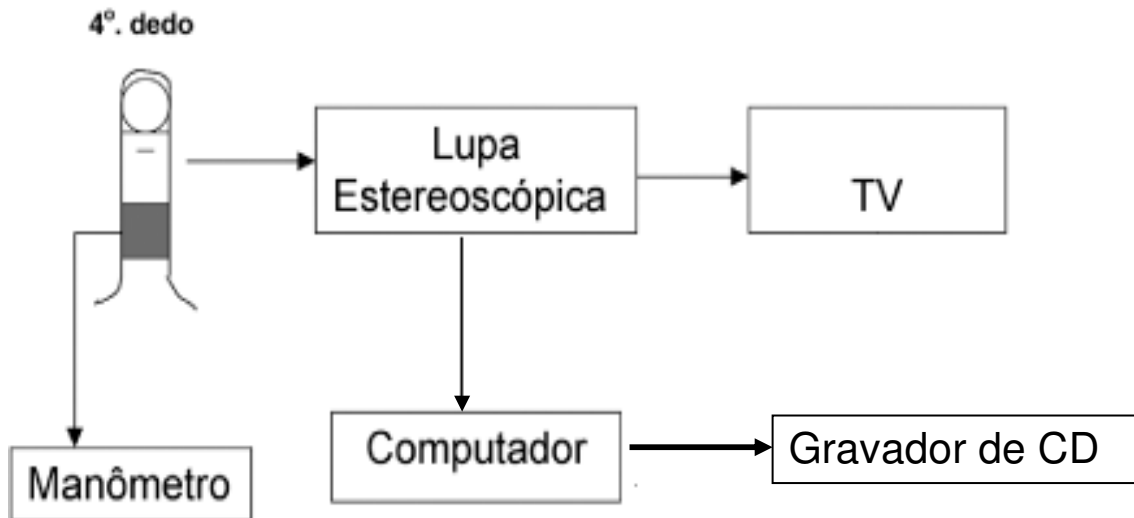


Fig.6 - As imagens são armazenadas pelo programa de captura de imagens do computador, para posterior gravação em CD. (Reproduzido de Halfoun, VRLC et al(33).

2. Videocapilaroscopia Dinâmica (Teste de Hiperemia Reativa-THR)

A seguir da videocapilaroscopia basal, o mesmo vaso foi submetido à isquemia através do teste de hiperemia reativa. O indivíduo foi colocado sentado confortavelmente em frente ao aparelho, com a mão esquerda ao nível do coração, colocou-se um manguito digital na altura da falange proximal do 4° dedo da mão não dominante. O manguito foi inflado à uma pressão de 20 mmHg acima da pressão sistólica do indivíduo. A oclusão foi mantido por 60 segundos, quando então o manguito era desinsuflado e as imagens fotografadas por 2 minutos pós-descompressão, em aumento de 100 vezes.

A partir do momento de descompressão do manguito, as imagens foram capturadas com intervalos de 2 segundos entre cada uma, durante um período de 40 segundos. As imagens foram devidamente gravadas em CD e identificadas.

As imagens capturadas foram submetidas à medida do segmento transversal capilar através do programa Motic Image plus. O diâmetro capilar não pode ser medido

por este método, mas é possível se estimado pela largura da coluna de hemácias. Traçando-se uma linha reta do arco externo ao interno mediu-se o diâmetro do segmento transversal capilar e a área deste foi limitada por uma linha perpendicular ao maior eixo de um capilar distal tangenciando o arco interno e contornando-se com o perímetro externo (Figuras 7 e 8).

Foram avaliados os seguintes parâmetros do segmento transversal capilar:

1. área basal do seguimento transversal (ASTC b). Relacionado ao valor pré-isquemia.
2. ASTC m – área máxima do seguimento transversal. Relacionado ao valor máximo obtido após 1 minuto de oclusão do capilar
3. % ASTC – percentual de incremento a partir do valor pré-isquemia.
4. ASTC t – tempo para obtê-lo.

O percentual de incremento máximo da variável mais reprodutível foi calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\% \text{ ASTC} = (\text{ASTC} / \text{ASTCb} - 1) \times 100.$$

ÁREA DO SEGMENTO TRANSVERSO CAPILAR.

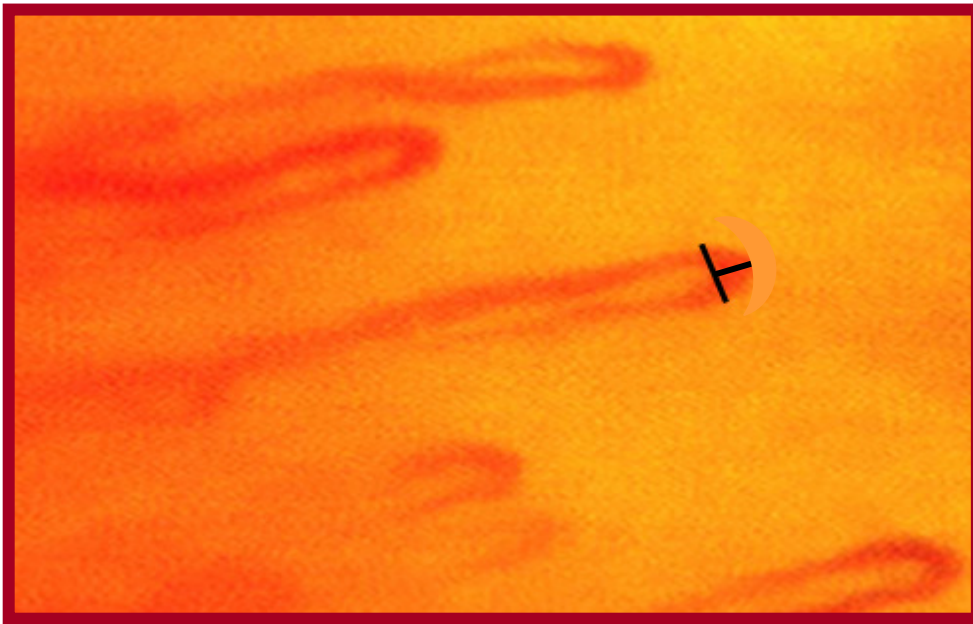


Fig 7. Foto das etapas de medição de diâmetro do segmento transversal capilar.

DIÂMETRO DO SEGMENTO TRANSVERSO CAPILAR.

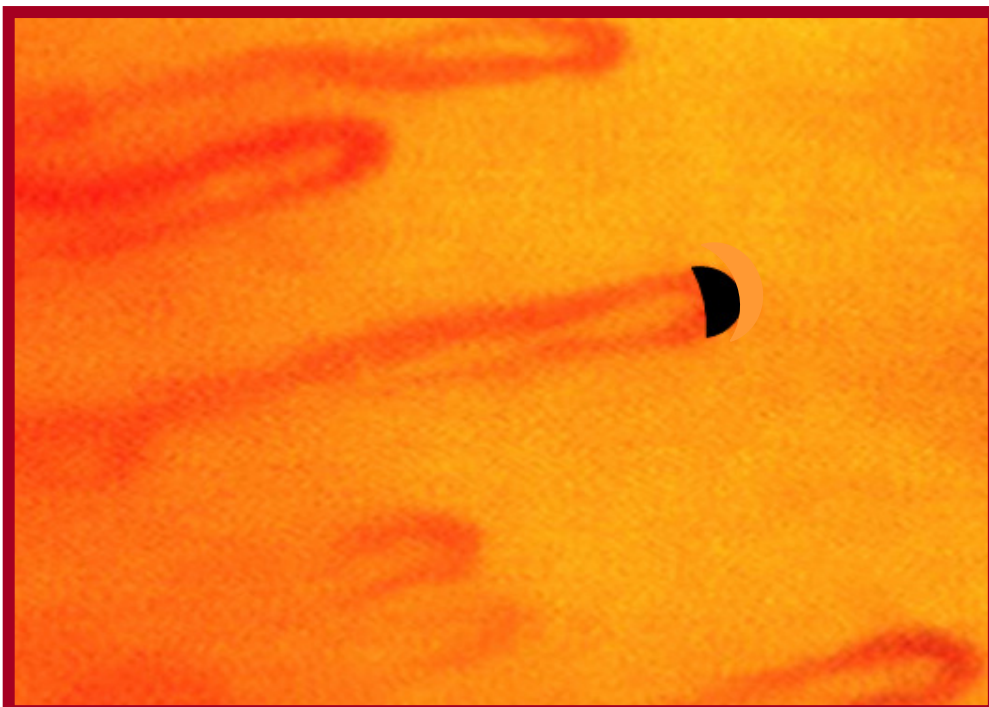


Fig 8. Foto da delimitação de diâmetro do segmento transversal capilar.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em planilha eletrônica Excel® e exportados para o programa GraphPad Prism versão 5 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram comparadas pelo Teste t de Student ; enquanto variáveis paramétricas foram comparadas pelo Teste Mann Whitney.

O percentual de homens e mulheres em cada grupo foi estabelecido a partir do número total de voluntários de cada sexo respectivamente.

O grau de associação entre as variáveis testadas foi feito pelo coeficiente de Pearson, quando a distribuição foi normal.

Em todos os casos foi considerado o nível de significância estatisticamente significativo de 0,05.

7. RESULTADOS

Foram estudados trinta e um indivíduos do grupo 1 e trinta do grupo 2. As características clínicas e laboratoriais de ambos os grupos estão detalhadas nas tabelas 2 e 3. No grupo 1, 67,74% eram mulheres, enquanto no grupo 2 atingiu 70%. A média de idade nos grupos controle foi de $29,77 \pm 5,93$ X $23,47 \pm 4,29$ para os grupos 1 e 2, respectivamente.

Nos grupos étnicos, o percentual de indivíduos brancos no grupo 1 foi de 74,2% e 43,33% no grupo 2. Entre os indivíduos não brancos, o percentual foi de 25,80% e 56,66% no grupo 1 e 2 respectivamente. No grupo 1 haviam apenas não fumantes e no grupo 2 apenas 1 fumante.

A glicemia de jejum ($p < 0,0001$) e glicemia capilar ($p < 0,0001$) foram significativamente diferentes entre os grupos. Entretanto, HDL, LDL colesterol total (CT) e triglicerídeos não foram significativamente diferentes ($p > 0,05$, tabela 3). A média de hemoglobina glicada no grupo 2 foi de 8,36%.

Em todos os pacientes a fundoscopia óptica foi normal.

A duração da doença foi em torno de 8 a 28 anos (média = $155,46 \pm 80,17$ meses). Cinquenta por cento dos indivíduos do grupo 2 tinham o tempo de duração do diabetes entre 101 e 200 meses.

Tabela 2: Características clínicas da amostra.

Parametros	Controle (n=31)	Alvo (n=30)
Idade [anos]	29,77 ± 5,93	23,47 ± 4,29
p< 0,0001	(19,00-38,00)	(18,00-35,00)
IMC [Kg/m ²]	22,31 ± 2,30	22,32 ± 1,92
NS	(17,10-25,00)	(17,50-25,07)
PAS [mmHg]	109,60 ± 12,27	107,60 ± 11,32
NS	(90,00-130,00)	(90,00-130,00)
PAD [mmHg]	70,45 ± 8,94	67,67 ± 9,71
NS	(60,00-85,00)	(50,00-90,00)

Índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Os valores representam as medias ± desvio padrão, mínimo e máximo valores de cada variável. A média foi considerada estatisticamente significativa com o p<0,05.

Tabela 3: Dados laboratoriais.

Parâmetros	Controles (n=31)	Alvo (n=30)
Glicemia capilar	89,13±10,62	170,80 ± 63,14
p <0,0001	(70,00-110,00)	(46,00-250,00)
Glicemia de jejum	76,16±10,57	178,80 ± 98,99
p <0,0001	(57,00-91,00)	(25,00-342,00)
Colesterol total	164,00±20,80	170,6 ± 32,46
NS	(127,00-202,00)	(112,00-237,00)
LDL	97,29±19,67	102,00 ± 26,35
NS	(5,00-149,00)	(52,00-140,00)
HDL	54,74±11,30	55,93 ± 24,30
NS	(40,00-94,00)	(15,00-143,00)
Triglicerídeos	65,26±22,82	79,37 ± 34,03
NS	(27,00-127,00)	(38,00-150,00)
Creatinina	0,7516±0,1749	0,7767 ± 0,1924
NS	(0,40-1,100)	(0,40-1,20)

Os valores representam média ± desvio padrão, mínimo e máximo valores de cada variável, onde a média foi considerada estatisticamente significativa com o p<0,05.

Tabela 4: Resultados da videocapilaroscopia dinâmica.

Parametros	Controle (n=31)	Alvo (n=30)
Área basal [μ^2]	412,70 \pm 126,80	448,0 \pm 159,60
NS	(159,0-726,30)	(163,8-108,90)
Área máxima [μ^2]	635,30 \pm 207,80	635,07 \pm 214,02
NS	(223,00-1188,00)	(269,5-156,4)
Incremento [%]	53,53 \pm 13,86	27,29 \pm 12,95
p <0.0001	(22,57-85,75)	(8,375-60.55)
Tempo [seg]	9,16 \pm 9,30	18,27 \pm 10,23
p <0.0001	(4,00-38,00)	(2,00-38,00)

Os valores representam média \pm desvio padrão, e mínimo e máximo valores de cada variável, a média foi considerada estatisticamente significativa com o p<0,05.

Não houve diferença entre área basal (ASTCb), pré-isquemia (figura 9), e área máxima (ASTCm) entre grupos. O tempo para alcançar o percentual máximo (ASTCt), entretanto, foi significativamente maior no grupo de diabéticos (p< 0,0001, tabela 4 e figura 11). Por outro lado, o percentual de incremento (%ASTC) foi significativamente menor no grupo de pacientes diabéticos quando comparados com controles (figura 10).

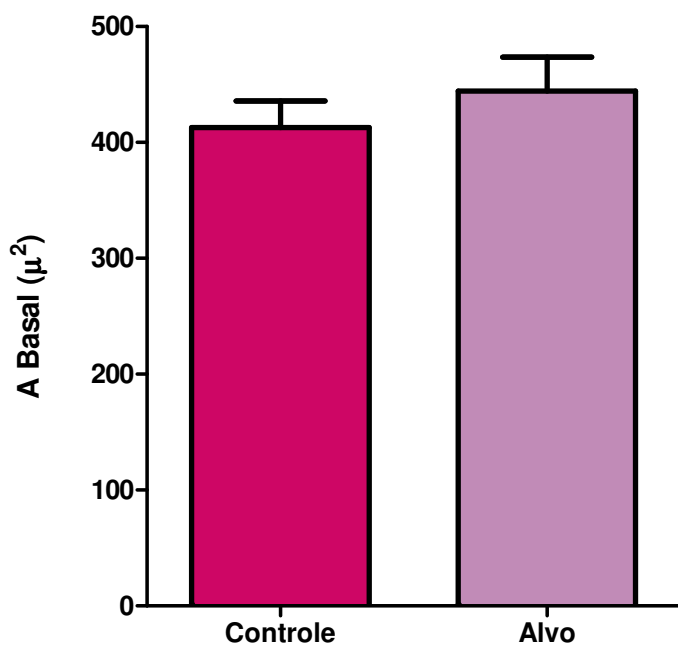


Fig.9 – Comparação da média da área basal entre grupos

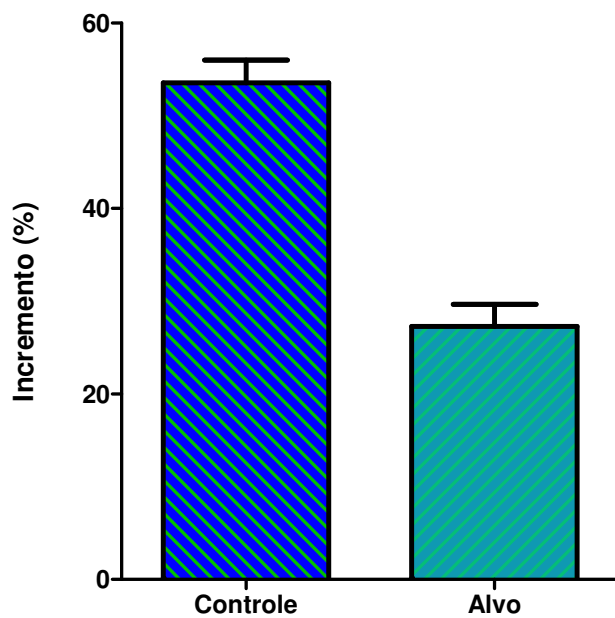


Fig.10 – Análise da média do % de incremento nos grupos

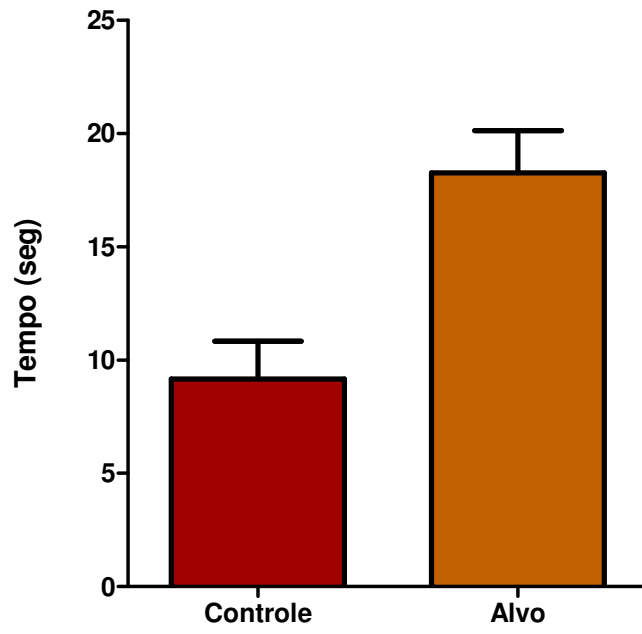


Fig. 11- Análise da média do tempo nos grupos para alcançar a área máxima

Tabela 5: Dados da análise de correlação entre as variáveis laboratoriais com percentual de incremento e com o tempo, através do teste de Pearson.

Correlação entre variáveis do grupo 2	Pearson r	R²
GJ x % ASTC	-0,002544	0,000006474
GC x % ASTC	0,06309	0,003980
HgA _{1C} x % ASTC	-0,1812	0,03285
GJ x Tempo	-0,1680	0,02823
GC x Tempo	-0,003785	0,00001433
HgA _{1C} x Tempo	0,02509	0,0006295

R² = grau de interdependência entre as variáveis. Não houve correlação entre os dados. R² < 1.

Não houve correlação significativa entre a glicemia capilar (GC), glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HgA_{1C}) e os dados de incremento e tempo para alcançar o percentual máximo de incremento no grupo 2 (R² < 1, tabela 5).

8. DISCUSSÃO

Neste trabalho, a reatividade vascular da área do segmento transverso capilar (ASTC) foi estudada pela videocapilaroscopia dinâmica, utilizando o teste de hiperemia reativa em diabéticos do tipo 1. As variações de medida da ASTC pós-isquemia em relação a basal foram usadas como medida de reatividade vascular, já que a VCD é um método já validado em outro estudo(29), inócuo, além de ser reprodutível. Em diabéticos do tipo 2, a disfunção endotelial foi evidenciada por este método em vários estudos (23,24,29,30,33). No diabetes mellitus do tipo 1, ao contrário, há poucos trabalhos na literatura. Os pesquisadores em geral utilizam técnicas de avaliação indireta da microcirculação, através de medidas de fluxo em artérias de grande calibre associados ao Doppler laser e pletismografia (25, 50-52, 54, 56-59).

A VCD é uma técnica interessante, pois avalia diretamente a microcirculação e possíveis alterações neste leito, entretanto, oferecem limitações, já que depende de experiência pessoal e interpretação de cada observador. No presente estudo apenas um observador fez as medidas, após fase de treinamento, com boa concordância com o instrutor. A medida foi limitada à não visualização das paredes capilares, medindo apenas a coluna de hemácias dentro do segmento transverso. Contudo, este fato está presente em todas as medições, minimizando o erro.

Outra limitação pode estar ligada às variações de temperatura ambiental influenciando a temperatura digital (causando vasodilatação arteriolar). No entanto, não observamos correlação entre essas temperaturas, quando analisadas em cada um dos grupos estudados (intragrupos) ou entre eles (intergrupos). Além disto, as médias e medianas de temperaturas ambientais e digitais entre os dois grupos foram semelhantes. Desta forma é pouco provável que esta variável possa ter influenciado de forma

importante a distensibilidade dos capilares. Nenhum exame foi realizado em temperaturas abaixo de 24°C, a fim de evitar a vasoconstrição arteriolar.

Em relação à seleção da amostra, segundo trabalho de Gerhard et al (1996), há redução da capacidade de vasodilatação com o envelhecimento, iniciando-se após os 30 anos, fato não comprovado por Taddei et al (2001) que refere ser a alteração na dilatação capilar detectável apenas após os 60 anos de idade. No nosso estudo 15 controles estavam na faixa dos 30 anos, variando de 31 a 38 anos, e 2 pacientes no grupo alvo com idades superiores a 30 anos (31 e 35 anos). Este fato poderia reduzir as diferenças no tempo de dilatação máxima entre os grupos, pelo retardamento na dilatação máxima no grupo controle. No entanto, a lentificação da dilatação foi muito mais importante no grupo dos diabéticos, motivo pelo qual estes pacientes não foram excluídos da amostra.

Em trabalho de Coget (1989) onde ele estudou indivíduos inicialmente saudáveis, através da videocapilaroscopia anual, alguns tornaram-se diabéticos, sendo tratados e controlados, mostrando uma regressão da anomalia microvascular, a qual dependeu do próprio controle do diabetes.

As diferenças étnicas não foram consideradas já que a população brasileira é altamente miscigenada, tornando-se difícil identificar cada grupo apenas pela cor da pele.

A presença de microangiopatia foi pesquisada através de fundoscopia óptica direta, com a finalidade de se excluir possíveis indivíduos com lesão microvascular, já que o objetivo do estudo foi avaliar a influência das alterações metabólicas numa fase ainda incipiente de doença sobre a função microcirculatória dos diabéticos. Foram excluídos pacientes com sinais clínicos de alteração arterial ou neurológica, que poderiam justificar alterações de reatividade vascular além dos indivíduos com níveis de

pressão diastólica maior que 90mmHg e sistólica maior que 140 mmHg e os que tinham IMC maiores que 25 Kg/m².

A obesidade está associada à elevação da PA através do aumento do tônus vascular pela redução da biodisponibilidade do NO, estresse oxidativo e aumento do tônus simpático (85). Estas características apontam para o fato de que o diabetes mellitus (DM) está ligada a hipertensão arterial, obesidade, hiperlipidemia, os quais fazem parte da síndrome metabólica e que, isoladamente, poderiam justificar o aparecimento de disfunção endotelial, com ou sem diabetes. A hiperlipidemia, segundo trabalho de Lundman et al (2001), em adultos jovens do sexo masculino, altera a reatividade vascular quando medido pela ultrassonografia da artéria braquial (86) . No nosso trabalho os maiores valores foram encontrados no grupo alvo sem diferença estatística significativa entre os grupos.

Não incluímos indivíduos em uso de substâncias vasoativas, hipolipemiantes e hipoglicemiantes orais a fim de evitar possíveis interferências no estudo. Os hipoglicemiantes orais estão descritos na literatura como substâncias que interferem na função endotelial no DM (87-92). Nenhum dos indivíduos do grupo 2 fazia uso de hipolipemiante e/ou hipoglicemiante orais.

Indivíduos fumantes não foram excluídos, bastando a interrupção de ato de fumar por 24h antes do exame sendo o suficiente para que haja normalização da função endotelial e evitar a vasoconstrição (29, 73). O único fumante pertencia ao grupo 2 e não foi excluído, mas foi avisado para não fumar 24 horas antes do exame para normalizar a função endotelial e evitar a vasoconstrição, assim como descreveu Pazzos-Moura, et al (1990) e Pieper (1998). Em paralelo, a resposta vasoativa de cada paciente, foi semelhante ao de seu grupo.

Para o dia do exame, os pacientes foram orientados a não fazerem uso de substâncias com as mesmas características como café, chá, mate, refrigerantes.

Todos os indivíduos foram acompanhados clinicamente e fizeram uma rotina laboratorial para avaliação de função renal e hepática, sendo normal para os dois grupos.

Em nosso estudo, a distensibilidade capilar se mostrou reduzida no grupo de diabéticos e levou um tempo (ASTCt) maior para alcançar a área máxima após a isquemia induzida. Estas alterações podem ser devido a um decréscimo na liberação de ON e outros fatores relacionados à vasodilatação arteriolar, assim como estão descritos em trabalhos da literatura (23, 25, 30, 33, 87, 93, 94). Entretanto, estas alterações parecem preceder o aparecimento da retinopatia detectável à fundoscopia óptica, a qual não foi encontrada em nenhum dos indivíduos da amostra. Uma hipótese viável seria de que este fato poderia ocorrer pela presença de mecanismos inibidores da vasodilatação, relacionados ao stress oxidativo, usualmente presente nos pacientes com mau controle metabólico. Nossos pacientes apresentaram hemoglobina em torno de 8,36%, portanto, passíveis de estarem sob esta condição. De fato, Jorneskog e cols (1998), Hofirek e cols(2004), Poredos e cols (2006), também encontraram redução da velocidade sanguínea e do fluxo capilar pós isquemia, em diabéticos tipo 1, utilizando a Doppler laser fluxometria. Jorneskog, utilizando o mesmo método, observou que o pico de velocidade máxima foi menor nos pacientes com mau controle . No entanto, estas considerações exigem mais estudos para sustentar esta hipótese.

9. CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 têm disfunção endotelial que ocorre de forma precoce na evolução da doença, precedendo alterações microvasculares clinicamente evidentes.

10. RECOMENDAÇÕES

Novos estudos poderão evidenciar o papel do controle metabólico na evolução destas alterações e no prognóstico da doença.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*; 1992. 15:1509-1516.
2. Gimeno SG, Ferreira,SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *J Epidemiol*; 2000. 10:103-110.
3. Oliveira J, Milech A. *Diabetes Mellitus: Clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar*. Rio de Janeiro; 2004. 362 pp.
4. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus –Rio de Janeiro; 2006. 7-10.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 2004. Jan; 27 Suppl 1.S5-S10.
6. Bozza, A. In diabetes mellitus: clinica,diagnóstico,tratamento multidisciplinar. Capítulo 14 Macroangiopatias; 2004. 125-141.
7. Bozza, A. Estudo da Microcirculação da Pele em Pacientes Diabéticos com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida através da Capilaroscopia Periungueal. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro 1994. 83p.
8. Vaz JL, Dancour MA, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Oxford* 2004. 43:1025-1027.
9. Berardinelli W. *A Semiologia Perivascular*. Rio de Janeiro: Oficinas Gráficas Alba. 1939.
10. Faria JP. Estudo da Reatividade Microvascular pela Videocapilaroscopia Dinâmica na Hipertensão Arterial isolada e associada ao Diabetes Mellitus Tipo2. In clínica médica. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2006. 122.
11. Bosley PG, Gibson WC, Griffiths RS. Photomicrographic studies on the nail bed capillary networks in human control subjects. *J Nerv Ment Dis* 1956. 23:219-231.
12. Coget JM, Dupuis-Uvny C, Merlen JF. The value of studying the ocular conjunctiva in case-finding in prediabetic states. *J Mal Vasc* 1989. 14:68-70.
13. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *J Vasc Surg* 2005.42:574-581.
14. Bernardini E. Estudo da Microcirculação em descendentes de diabéticos através da videocapilaroscopia. Escola Paulista de Medicina- São Paulo; 1992. 83p.
15. Bollinger A, Butti P, Barras JP, Trachsler H, Siegenthaler W. Red blood cell velocity in nailfold capillaries of man measured by a television microscopy technique. *Microvasc Res* 1974. 7:61-72.
16. Danilova AI. State of the microcirculation in the relatives of diabetes mellitus patients. *Probl Endokrinol. Mosk*; 1979. 25:20-24.
17. Danilishina, V.S., and Kushnir VL. Functional and biochemical characteristics of 2 types of diabetes mellitus. *Ter Arkh*; 1984. 56:86-88.
18. Gasser P, Berger W. Nailfold videomicroscopy and local cold test in type I diabetics. *Angiology* 1992.43:395-400.

19. Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. *Diabetologia* 1995. 38:474-480.
20. Jorneskog G, Fagrell B. Discrepancy in skin capillary circulation between fingers and toes in patients with type 1 diabetes. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996. 16:313-319.
21. Netten PM, Wollersheim H, Thien T, Lutterman JA. Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy. *Clin Sci. Lond*; 1996. 91:559-565.
22. Fernandes TJ, Bernardini EMT, Halfoun VLRC. Reatividade vascular no diabetes mellitus: um estudo pela videocapilaroscopia dinâmica. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004. 8 p.
23. Halfoun VLRC, Fernandes TJ, Pires MLE, Victor F, Tavares R, Cardoso M, Goldberg KR. Videocapilaroscopia e diabetes mellitus: projeção da área do segmento transversal em processamento de imagem. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001.
24. Morais IC, HV, Fonseca MHG, Bernardine EMT. Capilaroscopia em Diabéticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1988.18-23.
25. Halfoun VLRC, Pires MLE, Fernandes TJ, Victor F, Rodrigues KK, Tavares R. Videocapillaroscopia and Diabetes mellitus: area of transverse segment in nailfold capillar loops reflects vascular reactivity. *Diabetes Res Clin Pract* ; 2003(a). 61:155-160.
26. Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopia and laser-Doppler anemometry. *Med Klin. Munich*; 2001. 96:71-77.
27. Hofirek I, Sochor O, Olovsky J. Assessment of changes in peripheral microcirculation in type 1 diabetics with laser doppler flowmetry. 2004. 50:836-841.
28. Jorneskog G, Fagrell B. Discrepancy in skin capillary circulation between fingers and toes in patients with type 1 diabetes. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996. 16:313-319.
29. Pires M. Estudo da reatividade microvascular pela videocapilaroscopia dinâmica em parentes e em diabéticos tipo 2. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
30. Fernandes TJ, BE, Morais IC, Castilho C, Halfoun VLRC. Capilaroscopia da prega ungueal em crianças diabéticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 2001. 45:441-446.
31. Brum O. *Angiologia Básica*. São Paulo; 1995. 27-40 p.
32. Maffei F. *Doenças Vasculares Periféricas*. São Paulo; 2005. 1340 pp.
33. Halfoun VLRC, Fernandes TJ, Pires MLE, Braun E. Estudos Morfológicos e Funcionais da Microcirculação da pele no Diabetes Mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2003 (b).
34. Parker K. Notes for Cardiovascular Fluid Mechanics. BSC School C Level 2a Module 6. Cardiovascular Mechanics. 2002.
35. Junqueira LC; Carneiro J. *Histologia Básica*. Editora Guanabara Koogan. São Paulo; 1995. 433 p.
36. Rhoads R, Tanner G. *Fisiologia Médica*. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro; 2005. 741 p.
37. Munzel T, Heitzer T, Harrison DG. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Herz*. 1997. 22:158-172.
38. Guyton A, Hilla J. *Tratado de Fisiologia Médica*. 2005, Rio de Janeiro.

39. Luz P. Endotélio. Rio de Janeiro; 2005.
40. Montgomery R, Connay T, Spector A. Biochemistry. Editora Mosby. Missouri; 1996.415 p.
41. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* . 1998. 14:241-249.
42. Luz P, Laurindo F, Chagas A. Endotélio. São Paulo. 2005. 412 p.
43. Gomes MB, Matheus, AS, Tibirica E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: which method to choose? *Microvasc Res*. 2008. 76:132-133.
44. Caramori PR, Zago AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2000. 75:163-182.
45. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001. 38:415-422.
46. Baron AD. Insulin and the vasculature--old actors, new roles. *J Investig Med*. 1996. 44:406-412.
47. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, Yamauchi T, White, MF, King GL. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest*. 1999. 104:447-457.
48. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1987. 316:599-606.
49. Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control. *Metabolism*. 2000. 49:17-20.
50. Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med*. 1997. 241:349-362.
51. Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: an update. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995. 15 Suppl 1:34-40.
52. Vayssairat M, Le Devehat C. Diabetic angiopathy: the role of microvascular exploration in routine practice. Consequences of a new algorithm for care of the diabetic foot. *J Mal Vasc*. 2001. 26:126-129.
53. Fagrell B, Fronck A, Intaglietta M. A microscope-television system for studying flow velocity in human skin capillaries. *Am J Physiol* . 1997.233:H318-321.
54. Carpentier PH. Current techniques for the clinical evaluation of the microcirculation.. 2001.26:142-147.
55. Fagrell B. Mechanisms and principles of treatment. In *Vascular diseases in the limbs. Mechanisms and principles treatment*. S.J. Clement DL, editors., editor. St Louis: Mosby-Year Book. 1993.
56. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, Kim YY, Yun YS. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci*. 2008. 23:77-82.
57. Vayssairat MC. *Microcirculation Clinique*. Paris; 1996.
58. Brito C, Duque A, Merlo I, Murilo R, Lauria V. *Cirurgia Vascular*. Rio de Janeiro; 2008. 2011 pp.
59. Rooijens PP, Burgmans JP, Yo TI, Ho, WC, de Smet AA, van den Dorpel, MA, Fritschy WM, de Groot HG, Burger H, Tordoir JH. Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. *J Vasc Surg*. 2005. 42:481-486; discussions 487.

60. Fagrell B. Monitoring of vasoactive drugs by capillaroscopy and capillary blood flow velocity measurement. . 1983.153-158.
61. Ostergren J, Fagrell B. Skin capillary blood cell velocity in man. Characteristics and reproducibility of the reactive hyperemia response. . 1986. 5:37-51.
62. Meyer M, Pfohl M, Schatz H. Assesment of diabetic alteretions of microcirculation by means of capillaroscopy and laser doppler anemometry. Med Klin. Municch; 2001.
63. Katz A, Ekberg K, Johansson BL, Wahren J. Diminished skin blood flow in Type I diabetes: evidence for non-endothelium-dependent dysfunction. Clin Sci. Lond; 2001. 101:59-64.
64. Pazzos-Moura C, Moura E, Breitenback M, Bouskela E. Nailfold capillaroscopy in hipothyreoidism and hyperthyreoism: Blood Flow Velocity During Rest and Postocclusive reactive hiperemia. Angiology. 1998. 49:471-476.
65. Bouskela E, Carvalho H. Microcirculação. In Maffey, FHA; Lastória,S; Yoshida,WB; Rollo, HA. Doenças Vasculres Periféricas. Medsi Editora Médica Científica Ltda. Rio de Janeiro; 2002.193-202 pp.
66. Fagrell B, Rosen L, Eriksson SE. Comparison between a new computerized and an analogue videophotometric, cross-correlation technique for measuring skin capillary blood cell velocity in humans. Int J Microcirc Clin Exp; 1994, 14:133-138.
67. Tooke JE, Ostergren J, Fagrell B. Synchronous assessment of human skin microcirculation by laser Doppler flowmetry and dynamic capillaroscopy. Int J Microcirc Clin Exp; 1983, 2:277-284.
68. Lu Q, Freyschuss A, Jonsson, AM, Bjorkhem I, Henriksson P. Post-occlusive reactive hyperemia in single nutritive capillaries of the nail fold: methodological considerations. Scand J Clin Lab Invest; 2002, 62:537-539.
69. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. Cardiovasc Res; 2002, 53:271-276.
70. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation; 2002, 105:546-549.
71. Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control; 1998, 41:410-415.
72. Poredos P, Kek Ljubec A, Poredos P, Visnovic PA. Endothelial dysfunction predictor of structural changes of arterial wall in type 1 diabetes. 2006, 25:280-286.
73. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres Filho IP, Breitenbach MM.. Nailfold capillaroscopy in non-insulin dependent diabetes mellitus: blood flow velocity during rest and post-occlusive reactive hyperaemia. Clin Physiol; 1990b, 10:451-461.
74. Gavin JR. New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. Clin Cornerstone; 1998, 1:1-12.
75. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 29; 2006, Suppl. 1:S43-48.
76. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30; 2007, Suppl 1:S42-47.
77. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31; 2008, Suppl 1:S55-60.

78. lomtadze I, Virsaladze D, Kopaltadze M, Mikashavidze T. The relation of insulin resistance with the complications of diabetes mellitus type 2 and metabolic parameters. *Georgian Med News*; 2008,26-29.
79. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão Arterial*; 2006 Fev.
80. Lomtadze I, Virsaladze D, Koplatadze M, Mikashavidze T. The relation of insulin resistance with the complications of diabetes mellitus type 2 and metabolic parameters. *Georgian Med News*; 2008,26-29.
81. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes*; 1998, *Res 6 Suppl 2*:51S-209S.
82. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*; 1998, *15*:539-553.
83. Gerhard M, Roddy M, Creager S. Alterações Endoteliais no Envelhecimento. In *Endotélio e doenças Cradiovasculares*. P. Luz, editor. Rio de Janeiro, 1996; Atheneu. 369-379.
84. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 2001; *38*:274-279.
85. de Jongh RT, Serne EH, Izerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*, 2004; *109*:2529-2535.
86. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, and Tornvall, P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol*, 2001; *38*:111-116.
87. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews J, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992; *35*:771-776.
88. Grant, P. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*, 2003; *29*:6S44-52.
89. Ravel D, Levens N, Feletou M, Nèliat G, Auclair J, Bouskela E. Differential effects of sulphonylureas on the vasodilatory response evoked by K(ATP) channel openers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003; *17*:61-69.
90. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab*, 2003; *29*:6S77-87.
91. De Mattia G, Laurenti O, Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: effect of free radical scavenging in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 2003; *17*:30-35.
92. Fava D, Cassone-Faldetta M, Laurenti O, De Luca O, Ghiselli A, De Mattia G. 2002. Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2002; *19*:752-757.
93. Consentino F, HK, Katusik ZS. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 1997; *96*:25-28.

94. Perfett F, Taparini L, Tarquini B. Influence of non insulin dependent diabetes mellitus on plasma endothelin 1 level in patients with advanced atherosclerosis. *J Diabet Complications*, 1998; 12: 187-192.

12. ANEXOS

ANEXO 1- Termo de Consentimento livre e Esclarecido



Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da Pesquisa: Disfunção Endotelial em Pacientes com Diabetes Mellitus

Tipo I.

Você está fornecendo informações para sua participação neste estudo, que consiste em examinar os pequenos vasos da pele em torno das unhas (região periungueal), com um aparelho (videocapilaroscópio) ligado a um monitor de TV e um computador. O diabetes mellitus é uma doença que pode acometer vários órgãos e sistemas do organismo, entre eles os pequenos vasos do corpo. A finalidade é ver os pequenos vasos desta região em pacientes diabéticos do tipo 1. As imagens serão ampliadas com o microscópio, filmando e gravando em CD. O computador estará registrando as alterações que ocorrem nos pequenos vasos.

Você será submetido a uma consulta de rotina onde responderá a um questionário e exame físico completo além de realizar os seguintes exames: glicemia de jejum, trigliceridemia, colesterol total, LDL, HDL, hemoglobina glicosilada, hemograma completo e urina de 24 horas. Após os exames você será comunicado/a dos resultados. Estes resultados auxiliarão na obtenção de dados para a pesquisa clínica. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Você terá acesso ao profissional responsável que pode ser encontrado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho –Universidade Federal do Rio de Janeiro - Av Brigadeiro Trompowsky sem número- 3^o andar- Setor: Angiologia - Ilha do Fundão. Tel: 2562-2479.. Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de ética em Pesquisa (CEP)-sala 01D-46-1^o andar, fone:2562-2480 – E.mail:ccp@.hucff.ufrj.br. **Pesquisadora:** Dra. Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira. **Orientador:** Dr. José Egídio Paulo de Oliveira. **Co-orientadoras:** Vera Lúcia R.C. Halfoun , Therezinha de Jesus Fernandes.

É garantida a liberdade de não querer participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso de aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as informações obtidas de outros pacientes, não sendo divulgadas a identificação de nenhum paciente.

Explicação de resultados dos exames, bem como a avaliação de prontuário do paciente somente serão de competência dos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e ou cuidados com o paciente, e que não será permitido acesso a terceiros (seguidores, empregadores, superiores hierárquicos), garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação e ou estigmatização.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não haverão despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os riscos associados a estes procedimentos são mínimos e incluem possíveis dor, infecção, ou hematomas causados no local de coleta de sangue apenas, tendo em vista que a videocapilaroscopia é um exame não invasivo. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem o direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre este estudo acima citado, que li ou foram lidas para mim.

Eu discuti com a Dra. Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Nome do
paciente: _____
Registro no HUCFF: _____ n^o na pesquisa _____

Assinatura do paciente: _____

Data _____/_____/_____

Nome da pesquisadora: Dra Tereza Cristina Abi-Chahin Pereira

Assinatura da pesquisadora: _____

Data : _____/_____/_____

ANEXO 2 - FICHA CLÍNICA



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
UFRJ

DADOS DO PACIENTE:	GRUPO: _____
Nome: _____	Prontuário: _____
Data de nascimento: ___/___/___ Idade no início da pesquisa: _____	Profissão: _____
Sexo: M / F Cor: B / NB Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____	Diâmetro Abdom.: _____
Endereço: _____	
Tel: _____ Cel _____	

DADOS CLÍNICOS:

Pressão arterial (MSD): _____ mmHg, (MSE): _____ mmHg.

Data de início do Diabetes: _____ Dose diária insulina: _____

História Familiar de diabetes (1^o grau) () sim _____ () não

Presença de complicações? () sim () não. Que tipo?

1- retinopatia () 2- cardiopatia () 3- nefropatia () 4- acidente vascular cerebral ()

5- insuficiência vascular periférica () 6- outros: _____

Medicamentos em uso atualmente: _____



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
UFRJ

ANEXO 3 - EXAMES COMPLEMENTARES:

Exames:	Valores Normais:
HBA1c: _____	até 7%
Trigliceridemia: _____	até 150mg%
Colesterol total: _____	até 200 mg%
LDL-c _____	abaixo de 130mg% (no DM1 <100mg%)
HDL-c _____	> 40 mg/dl (♂) e > 50 mg/dl (♀)
Creatinina: _____	até 1mg%
Uréia: _____	de 20 a 40mg%
Glicemia de jejum: _____	< 126 mg/dl
Glicemia pós-prandial: _____	2h após:
Fundoscopia óptica: _____	Data: _____

ANEXO 3- ORIENTAÇÕES PARA EXAME DE VIDEOCAPILAROSCOPIA.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO UFRJ

ORIENTAÇÕES PARA VIDEOCAPILAROSCOPIA

O exame que você fará chama-se videocapilaroscopia. Consta da visualização do leito ungueal (base da unha), previamente umedecido em óleo mineral e, através de um microscópio com projeção para a tela de televisor acoplado ao computador poderemos examiná-lo.

O exame não oferece nenhum tipo de dor, desconforto ou complicação.

Para sua realização de forma correta, é preciso que sejam seguidas as orientações abaixo:

- 8- **Não cortar cutículas** das unhas 30 dias antes do exame de capilaroscopia.
- 9- **Não lesar as cutículas** dos dedos até um mês antes do exame. Proteger mãos ao realizar atividades que possam lesá-las.
- 10- **Não vir ao exame com a s unhas pintadas.**
- 11- **Não fumar 72 horas** antes do exame.
- 12- **Suspender** _____ **72 horas antes do exame.**
- 13- **Não fazer uso de qualquer medicamento** no dia do exame.
- 14- **Continuar o uso de insulina normalmente.**
- 15- **No dia do exame, não tomar líquidos contendo cafeína** (chá, café, mate, guaraná, coca-cola).

Comparecer na seguinte data para o exame: ____/_____/_____.
____:____Hs.

Local: 3^o andar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho –SME -
Angiologia.

Havendo necessidade de desmarcar por motivo de força maior, ligar para:
Angiologia, tel: 2562-2479.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)