

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia**

Camila Zanella Benfica

**Análise da Espessura da Coroide na Gestação**  
**Utilizando Tomografia de Coerência Óptica de Domínio**  
**Espectral**

Porto Alegre, 2018

Camila Zanella Benfica

**Análise da Espessura da Coroide na Gestação  
Utilizando Tomografia de Coerência Óptica de Domínio  
Espectral**

Tese apresentada para obtenção de título de Doutor em Medicina  
à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Lavinsky

Coorientadora: Prof. Dra. Maria Lúcia Rocha Oppermann

Porto Alegre, 2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Benfica, Camila Zanella

Análise da Espessura da Coróide na Gestaçã  
Utilizando Tomografia de Coerência Óptica de Domínio  
Espectral / Camila Zanella Benfica. -- 2018.

84 f.

Orientador: Daniel Lavinsky.

Coorientadora: Maria Lúcia Rocha Oppermann.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Espessura da Coróide. 2. Gestaçã. 3. Tomografia  
de Coerência Óptica. I. Lavinsky, Daniel, orient.  
II. Oppermann, Maria Lúcia Rocha, coorient. III.  
Título.

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

**Camila Zanella Benfica**

**Análise da Espessura da Coroide na Gestação Utilizando Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral**

Tese apresentada para obtenção de título de Doutor em Medicina à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Porto Alegre, 17 de agosto de 2018**

Comissão Examinadora:

---

Prof. Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela (UFCSPA)

---

Prof. Dr. Marcelo Krieger Maestri (UFRGS)

---

Prof. Dra. Mirela Foresti Jiménez (UFCSPA)

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACOG	Do inglês: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CSC	Coriorretinopatia serosa central
DCCT	Do inglês: <i>Diabetes Control Complications Trial</i>
DM	Diabetes melito
DMG	Diabetes melito gestacional
DM1	Diabetes melito tipo 1
DM2	Diabetes melito tipo 2
EDI	Do inglês: <i>Enhancement Depth Imaging</i>
EPR	Epitélio pigmentado da retina
ETDRS	Do inglês: <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FD-OCT	Do inglês: <i>Fourier-Domain Optical Coherence Tomography</i>
GDM	Do inglês: <i>Gestational diabetes mellitus</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
IADPSG	Do inglês: <i>International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group</i>
IRMA	Do inglês: <i>Intraretinal microvascular abnormality</i>
MODY	Do inglês: <i>Maturity-onset diabetes of the young</i>
OCT	Do inglês: <i>Optical Coherence Tomography</i>
OCTA	Do inglês: <i>Optical Coherence Tomography Angiography</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PEG	Pré-eclâmpsia grave
PIO	Pressão intra-ocular
<i>PRES</i>	Do inglês: <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>
RD	Retinopatia diabética

RDNP	Retinopatia diabética não-proliferativa
RDP	Retinopatia diabética proliferativa
SD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral
SNC	Sistema nervoso central
SRD	Do inglês: <i>serous retinal detachment</i>
SS-OCT	Do inglês: <i>Swept-Source Optical Coherence Tomography</i>
TD-OCT	Do inglês: <i>Time-Domain Optical Coherence Tomography</i>
TOTG 75g-2h	Teste oral de tolerância à glicose com 75g em 2 horas
VEGF	Do inglês: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	Do inglês: <i>World Health Organization</i>

## SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
=	igual
+	mais
-	menos
±	mais ou menos
β	beta
dL	decilitro
g	grama
h	hora
mg	miligrama
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
nm	nanômetro
μm	micrômetro

## AGRADECIMENTOS

À Teresinha Zanella, por ser um exemplo de mãe e médica.

Ao meu marido Lúcio Cardon, pelo carinho, compreensão e paciência.

Aos meus orientadores Daniel Lavinsky e Maria Lúcia Rocha Oppermann, fundamentais para a elaboração e execução dessa tese.

A Felipe Mallmann, por seu essencial papel na minha formação como oftalmologista.

A Jacó Lavinsky e Jorge Freitas Esteves, meus primeiros professores do setor de Retina e Vítreo.

A todos os professores e contratados do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que durante cinco anos compartilharam seus conhecimentos comigo.

A Lucas Brandolt Farias por sua colaboração na elaboração e execução deste projeto.

A todos meus queridos colegas, residentes e fellows do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que durante cinco anos transformaram a Zona 17 em um lar.

À equipe de enfermagem da Zona 17, Centro Obstétrico e Unidade de Internação Obstétrica, pela sua ajuda na execução deste projeto.

Às pacientes que disponibilizaram seu tempo para participarem deste estudo.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, instituição que me proporcionou formação profissional, mestres e amigos.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	iv
SÍMBOLOS.....	vi
AGRADECIMENTOS .....	vii
RESUMO.....	ix
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 JUSTIFICATIVA.....	18
1.2 OBJETIVOS .....	19
<b>2 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>20</b>
2.1 CAPÍTULO 1 .....	21
2.2 CAPÍTULO 2 .....	28
2.3 CAPÍTULO 3 .....	36
<b>3 DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a espessura da coroide no terceiro trimestre de gestação em pacientes sem comorbidades, com pré-eclâmpsia (PE) e com diabetes melito (DM) utilizando tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT).

**Métodos:** Estudo transversal que incluiu 306 olhos de 153 mulheres divididas em 6 grupos: 34 mulheres não grávidas saudáveis, 27 gestantes saudáveis, 47 gestantes com PE e 45 gestantes com DM, sendo 15 com diabetes melito gestacional (DMG), 16 com DM tipo 2 (DM2) e 14 com DM tipo 1 (DM1). Todas as gestantes estavam no terceiro trimestre de gestação. As medidas de espessura da coroide foram realizadas utilizando SD-OCT em 10 localizações: subfoveal e a cada 500µm até 2000µm nasal à fovea e 2500µm temporal à fovea.

**Resultados:** Não houve diferença nas medidas de espessura da coroide entre o grupo de mulheres não grávidas e o grupo de gestantes saudáveis. Ao comparar a espessura da coroide entre gestantes saudáveis e gestantes com DMG, DM2, DM1, pacientes com DM1 apresentaram coroides mais finas em todas as localizações, com significância estatística nas medidas subfoveal e temporais. Gestantes com DMG e DM2 não apresentaram diferença nas medidas de espessura da coroide em comparação com gestantes saudáveis. Ao comparar o grupo de gestantes saudáveis com o grupo de gestantes com PE, as medidas de espessura da coroide foram maiores no grupo de gestantes com PE, com significância estatística nas medidas nasais. Ao dividir as gestantes com PE conforme critérios de gravidade, pacientes com PE grave apresentaram uma tendência a terem coroides mais espessas em comparação com pacientes com PE leve e gestantes saudáveis. Pacientes com PE e descolamento seroso de retina (SRD) apresentaram coroides significativamente mais espessas em todas as localizações em comparação com pacientes com PE sem SRD.

**Conclusões:** Por ser um exame rápido, seguro e não invasivo, a OCT é ideal para a análise da coroide durante o período gestacional. A gestação sem

intercorrências não modificou a espessura da coróide em pacientes no terceiro trimestre, em comparação com mulheres não grávidas. Gestantes com DM1, por outro lado, apresentaram coróides mais finas em comparação com gestantes saudáveis, provavelmente pelas alterações decorrentes da coroidopatia diabética. Gestantes com PE apresentaram coróides mais espessas em comparação com gestantes saudáveis, com significância estatística nas medidas nasais. Já pacientes com SRD apresentaram coróides marcadamente mais espessas em todas as localizações. Podemos concluir, a partir destes achados, que a PE cursa com um espessamento da coróide, que se inicia na região peripapilar. Com a progressão do desbalanço, toda a coróide torna-se espessada.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze choroidal thickness of healthy pregnant women and pregnant women with preeclampsia (PE) and diabetes mellitus (DM) in the third trimester using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

**Methods:** This cross-sectional study included 306 eyes of 153 women divided into 6 groups: 34 healthy non-pregnant women, 27 healthy pregnant women, 47 pregnant women with PE and 45 pregnant women with DM, 15 of them with gestational diabetes mellitus (GDM), 16 with type 2 DM and 14 with type 1 DM. All pregnant women were in the third trimester of pregnancy. Choroidal thickness was measured using SD-OCT at ten different locations: at the fovea and every 500 $\mu$ m from the fovea up to 2500 $\mu$ m temporally and up to 2000 $\mu$ m nasally.

**Results:** There were no significant differences in choroidal thickness between healthy non-pregnant women and healthy pregnant women in the third trimester. Choroid tended to be thicker in subjects with preeclampsia in comparison with healthy pregnant women, with statistical significance in nasal measures. Dividing PE group accordingly disease severity, women with severe preeclampsia tended to have thicker choroids in comparison with mild preeclamptic and healthy pregnant women. Choroid was also significantly thicker in preeclamptic patients with serous retinal detachment (SRD) in comparison with preeclamptic patients without SRD. The choroidal thickness comparison between healthy pregnant women and pregnant women with GDM, type 2 DM and type 1 DM showed a thinner choroid in patients with type 1 DM in all locations, with statistical significance in subfoveal and temporal measurements. No differences were found in choroidal thickness between healthy pregnant women and pregnant women with GDM and type 2 DM.

**Conclusions:** EDI-OCT is a fast, noninvasive and safe method for choroid analysis during pregnancy. Pregnancy did not change choroidal thickness in third trimester patients compared to nonpregnant women. Pregnant women with type 1 DM had significantly thinner choroidal thickness measurements on subfoveal

and temporal locations, probably due to diabetic choroidopathy modifications. Choroid tends to be thicker in patients with preeclampsia, with statistical significance only in nasal measures. In patients with SRD, however, choroid is markedly thicker at all points analyzed. From these findings we can hypothesize that preeclampsia can cause a choroidal thickening, which begins in the peripapillary area. As the imbalance increases, the entire choroid becomes thickened.

## 1 INTRODUÇÃO

As adaptações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que ocorrem nas mulheres desde a fertilização até a lactação são significativas e essenciais para viabilizar a gestação<sup>1</sup>. Estas adaptações atingem todos os sistemas do organismo, e sua compreensão é essencial para otimizar o acompanhamento gestacional e definir critérios diagnósticos.

Algumas modificações fisiológicas oculares na gestação já estão bem estabelecidas. A sensibilidade corneana encontra-se diminuída na maioria das gestantes<sup>2</sup>. Reduções temporárias na capacidade acomodativa e aumento da curvatura e da espessura corneana também ocorrem, podendo acarretar modificações temporárias na refração e intolerância ao uso de lentes de contato<sup>3,4,5</sup>. A pressão intra-ocular (PIO) diminui durante a gestação, provavelmente em decorrência do aumento do escoamento do humor aquoso pela via uveoescleral e da redução da pressão venosa episcleral<sup>3,6</sup>.

Aumentos no fluxo sanguíneo ocular também foram documentados<sup>7</sup>, provavelmente em decorrência das modificações hormonais e circulatórias da gestação. Além da vasodilatação e da redução da resistência vascular, o aumento da volemia também pode ser um fator desencadeante do aumento do fluxo sanguíneo ocular. A expansão do volume plasmático se inicia entre a 10<sup>a</sup> e a 20<sup>a</sup> semana de gestação, atingindo um aumento de 40 a 45% após a 32<sup>a</sup> semana. O débito cardíaco aumenta a partir da 5<sup>a</sup> semana de gestação, refletindo uma redução da resistência vascular sistêmica e um aumento da frequência cardíaca<sup>8</sup>.

Apesar dos conhecimentos já sedimentados, o efeito da gestação em leitos vasculares como a coroide ainda está sendo investigado. A coroide é um tecido pigmentado e ricamente vascularizado que se estende desde a ora serrata, anteriormente, até o nervo óptico, posteriormente. Histologicamente, a coroide se divide em cinco camadas: membrana de Bruch, coriocapilar, camada de Sattler, camada de Haller e supracoroide. De acordo com análises

histopatológicas, a coroide possui uma espessura média de 0,22mm posteriormente e de 0,10mm a 0,15mm anteriormente. A coroide é innervada pelas duas divisões do sistema nervoso autonômico, recebendo ainda fibras aferentes sensitivas primárias que se projetam para o gânglio trigeminal através do nervo oftálmico. A rede vascular da coroide é responsável por mais de 85% do fluxo sanguíneo do olho e é a única estrutura responsável pelo suprimento vascular do epitélio pigmentar da retina (EPR) e das camadas externas da retina. Também é a única fonte de nutrientes e oxigênio para toda região avascular da fóvea<sup>9,10</sup>. Anormalidades vasculares na coroide, por este motivo, podem ser responsáveis por disfunções dos fotorreceptores e comprometimento visual.

Acredita-se que a gestação por si só possa causar modificações na coroide, principalmente pela forte associação existente entre coriorretinopatia serosa central (CSC) e gestação<sup>11,12</sup>. A CSC é uma doença caracterizada por hiperpermeabilidade e aumento da pressão hidrostática na coroide, com quebra da barreira hematorretiniana externa e acúmulo de fluido subretiniano. Acredita-se que o aumento nos níveis de cortisol endógeno associado a uma possível disfunção nos vasos da coroide sejam responsáveis pelo aumento significativo do risco de CSC durante a gestação. Diversos autores já documentaram que pacientes com CSC apresentam coroides mais espessas em comparação com controles<sup>13,14,15</sup>.

## A COROIDE E A TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

Um entendimento clínico preciso das alterações na coroide poderia proporcionar uma melhor avaliação de muitas doenças que acometem o segmento posterior do olho. Devido à sua localização entre o EPR superiormente e a esclera com sua estrutura rígida e opaca inferiormente, a coroide é difícil de ser visualizada por métodos convencionais de imagem. Até

recentemente, os métodos disponíveis para avaliação da coroide, como a angiografia com indocianina verde e a dopplerfluxometria a laser, eram úteis apenas para determinar anormalidades vasculares ou alterações no fluxo sanguíneo, mas incapazes de fornecer informações anatômicas precisas sobre a espessura e as camadas da coroide. Além disso, as angiografias com fluoresceína e indocianina verde devem ser evitadas durante o período gestacional, pelo perfil de segurança dos corantes endovenosos.

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) é um método de imagem não invasivo que utiliza reflectometria para obter cortes seccionais da retina em escala micrométrica<sup>10</sup>. A OCT baseia-se no princípio da reflectometria óptica, que envolve a medição do retroespelhamento da luz através de meios transparentes ou semitransparentes, como os tecidos oculares. Isto é conseguido medindo-se a intensidade e o tempo de atraso da luz que é dispersa a partir dos tecidos de interesse. A luz é dividida em dois braços, o braço de referência e o braço da amostra, o qual é refletido de volta a partir das estruturas do polo posterior do olho.

Durante a última década, a tecnologia empregada na OCT evoluiu drasticamente. A evolução da OCT por Domínio de Tempo (TD-OCT) para Domínio de Fourier (FD-OCT) permitiu velocidades de escaneamento muito mais rápidas, com grande ganho na resolução da imagem. Enquanto os aparelhos TD-OCT atingiam velocidades de digitalização de 400 scans/segundo, com uma resolução axial de 8 a 10 $\mu$ m, os FD-OCT apresentam velocidades entre 17.000 e 70.000 scans/segundo, com resolução axial entre 5-7 $\mu$ m<sup>16</sup>.

Dentre os aparelhos que utilizam detecção por domínio de Fourier, o OCT por Domínio Espectral (SD-OCT) e o OCT Swept-Source (SS-OCT) inovaram as técnicas de análise do segmento posterior do olho. O SD-OCT utiliza um diodo superluminescente como fonte de luz, com um comprimento de onda central de aproximadamente 840nm<sup>17</sup>. Quanto maior o comprimento de onda da luz, menor é o reflexo de dispersão no EPR. Com o SD-OCT, muitas vezes este comprimento de onda da fonte de luz não é suficientemente longo para penetrar na coroide. Deste modo, a análise da coroide no SD-OCT é feita utilizando-se o

método de EDI - Enhancement Depth Imaging<sup>18</sup>. O EDI possibilita uma melhor visualização das camadas da coroide através da atenuação da luz emitida pelo aparelho, o que diminui a sua reflexão pelo EPR, com compensação pelo software para realce da imagem.

O surgimento do SD-OCT, através da modalidade EDI, possibilitou a realização de medidas precisas da espessura da coroide, com altas taxas de repetibilidade e elevado índice de concordância inter-observador e reprodutibilidade<sup>19,20,21,22</sup>. A medida pode ser realizada manualmente utilizando o software do OCT através de uma linha perpendicular que se estende da borda externa do EPR até o limite interno da esclera. Deve-se atentar, entretanto, que a espessura da coroide pode ser influenciada por fatores maiores como a idade, a refração e o comprimento axial do olho<sup>10,23,24</sup>. Deste modo, a espessura da coroide tende a ser maior em pacientes mais jovens e com menor comprimento axial. Wei et al.<sup>24</sup> também encontraram coroides mais espessas em pacientes do sexo masculino. Variações diurnas da espessura da coroide também já foram documentadas<sup>25,26</sup>.

Com a progressão na padronização do método, diversos estudos passaram a analisar a espessura da coroide em olhos normais ou com diferentes patologias. As alterações fisiológicas da gravidez na coroide, por exemplo, está em investigação, mas os resultados ainda são controversos<sup>6</sup>. Como a gestação cursa com um aumento na volemia de aproximadamente 50%, associado a aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica<sup>1</sup>, algum reflexo em leitos vasculares com alto fluxo como a coroide pode ser esperado. Kara et al.<sup>27</sup>, Sayin et al.<sup>28</sup> e Atas et al.<sup>29</sup> realizaram estudos analisando a espessura da coroide de mulheres grávidas e concluíram que a medida da espessura da coroide subfoveal é significativamente maior em mulheres grávidas em comparação com mulheres não grávidas. Outros autores, entretanto, encontraram resultados discordantes. Takahashi et al.<sup>30</sup> e Kim et al.<sup>31</sup> não encontraram diferenças estatisticamente significativas na espessura da coroide entre mulheres grávidas no terceiro trimestre e mulheres não-grávidas.

Goktas et al.<sup>32</sup> realizaram um estudo com 90 mulheres grávidas saudáveis, levando em consideração a idade gestacional. A coroide era significativamente mais espessa nas mulheres grávidas no segundo trimestre em comparação com as mulheres não grávidas. Dadaci et al.<sup>33</sup> compararam as medidas da espessura da coroide entre 27 mulheres grávidas e 25 mulheres não grávidas. As mulheres grávidas foram examinadas durante o primeiro e o terceiro trimestres. A espessura da coroide medida pelo OCT diminuiu significativamente em todos os pontos analisados no terceiro trimestre de gestação, em comparação com as medidas do primeiro trimestre. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as pacientes grávidas e o grupo controle.

Ulusoy et al.<sup>34</sup> realizaram um estudo prospectivo para analisar a espessura da coroide em grávidas no terceiro trimestre e 3 meses após o parto. As medidas da coroide encontradas eram significativamente menores no pós-parto. Um grupo controle de mulheres não grávidas também foi analisado, apresentando coroídes significativamente mais finas em comparação com mulheres grávidas. Rothwell et al.<sup>35</sup> usaram uma técnica diferente para analisar a estrutura da coroide, construindo mapas de volume macular para os 9 subcampos definidos pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), utilizando um SD-OCT. As medidas de espessura e volume no subcampo central foram significativamente maiores em pacientes grávidas no terceiro trimestre em comparação com pacientes não-grávidas.

Além destas modificações estruturais fisiológicas, devemos lembrar que a gestação também pode estar associada ao surgimento de patologias oftalmológicas novas ou à deterioração de uma condição pré-existente. Além da CSC, alterações retinianas e coroideas relacionadas ao diabetes melito (DM) e às doenças hipertensivas também podem ser encontradas, sendo a sua compreensão essencial para otimizar condutas e resultados.

## DIABETES MELITO

O diabetes melito é um distúrbio metabólico de etiologia múltipla, caracterizado por hiperglicemia crônica, com alteração no metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, decorrente do comprometimento na secreção e/ou na ação da insulina<sup>36</sup>. No Brasil, em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde estimou que 6,2% da população com 18 anos ou mais referiram diagnóstico médico de diabetes<sup>37</sup>. De acordo com sua etiologia, o diabetes pode ser classificado em<sup>38</sup>:

- Diabetes Melito tipo 1 (DM1): causado pela destruição de células  $\beta$ -pancreáticas, geralmente acarretando deficiência absoluta de insulina.

- Diabetes Melito tipo 2 (DM2): causado por uma progressiva redução na secreção de insulina subjacente a um estado de resistência à insulina.

- Diabetes Melito Gestacional (DMG): diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação, que não atinge os critérios para DM fora da gestação.

- Tipos específicos de DM secundários: síndromes monogênicas como DM neonatal e MODY (maturity-onset diabetes of the young), doenças do pâncreas exócrino como a fibrose cística e DM induzido por fármacos ou agentes químicos.

O DM fora da gestação pode ser diagnosticado por critérios de glicemia plasmática, como a glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou medida da hemoglobina glicada (HbA1c). Os critérios diagnósticos de DM em adultos fora da gestação incluem<sup>38</sup>:

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL ou
- Glicemia de 2 horas no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)  $75g \geq 200mg/dL$  ou
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  ou
- Glicemia ao acaso  $\geq 200mg/dL$  em indivíduo com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica.

A realização de um segundo teste de glicemia de jejum com nova amostra de sangue é recomendada para a confirmação diagnóstica, exceto em pacientes com claro diagnóstico clínico (crise hiperglicêmica, por exemplo)<sup>38</sup>.

A hiperglicemia pode estar associada à gestação em duas situações distintas: no diabetes, diagnosticado ou não, que antecede a gestação e no diabetes gestacional propriamente dito. No diabetes pré-gestacional, em geral, a mulher já se sabe portadora da condição antes da concepção. Já o DMG ocorre, em geral, após 20 semanas de gestação, decorrente do aumento da resistência periférica à insulina associada à produção placentária de hormônios de ação antiinsulínica. É a alteração gestacional metabólica mais comum, com prevalência entre 3% e 25%<sup>39</sup>.

Tanto o diabetes pré-gestacional como o DMG podem resultar em comprometimento materno e fetal. Possivelmente a hiperglicemia materna sustentada leva à hiperglicemia fetal e conseqüente hiperinsulinismo fetal<sup>40</sup>. A combinação diabetes e gestação está associada a aumento nas taxas de macrossomia fetal, cesariana primária, traumas de canal de parto, distúrbios hipertensivos e a outros desfechos neonatais adversos. As malformações congênitas estão associadas principalmente à presença de hiperglicemia materna no período periconcepcional, sendo mais prevalentes nos casos de diabetes pré-gestacional.

De acordo com consenso publicado em 2010 pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)<sup>41</sup>, endossado pela American Diabetes Association e pela Organização Mundial da Saúde<sup>42</sup>, o DMG é diagnosticado quando:

- Em qualquer momento da gestação, a medida da glicemia de jejum for maior ou igual a 92mg/dL ou

- Se qualquer uma das três medidas de glicose plasmática no TOTG de 75g-2h for atingida ou ultrapassada: jejum 92mg/dl; 1ª hora após sobrecarga 180mg/dl e 2ª hora após sobrecarga 153mg/dl.

Apesar de ser uma doença oligossintomática ou até assintomática em estágios iniciais, o DM pode apresentar complicações agudas, como a

cetoacidose diabética e o coma hiperosmolar, e complicações crônicas, que ocorrem tanto em nível macrovascular quanto microvascular. Dentre as complicações microvasculares, a retinopatia diabética (RD) merece especial destaque pelo seu potencial risco de perda visual permanente.

No Brasil, ainda não há pesquisas que demonstrem com exatidão a prevalência da RD. Avaliando-se as estatísticas disponíveis com percentuais adaptados de outros países, estima-se que aproximadamente 2 milhões de brasileiros tenham algum grau de RD<sup>43</sup>. Sabe-se que o tempo de duração do diabetes e o controle glicêmico são, respectivamente, os dois fatores mais importantes relacionados com o desenvolvimento e a gravidade da RD<sup>44,45,46,47</sup>. Hipertensão arterial sistêmica<sup>48</sup>, dislipidemia<sup>49,50</sup> e gravidez<sup>51,52,53,54,55</sup> também são fatores associados à severidade e progressão da RD. A patogênese da retinopatia diabética é multifatorial e envolve danos progressivos na unidade neurovascular da retina<sup>56</sup>. As alterações incluem a presença de dano endotelial severo, com perda de pericitos, espessamento da membrana basal dos capilares, formação de microaneurismas, quebra da barreira hemato-retiniana, oclusões microvasculares, isquemia tecidual retiniana crônica, edema neuronal e apoptose.

A RD pode ser classificada de acordo com os achados à fundoscopia em<sup>57</sup>:

- RD não-proliferativa (RDNP) leve: apenas microaneurismas;
- RD não-proliferativa moderada: achados mais abundantes do que a RD não-proliferativa leve, mas menos abundantes do que a RD não-proliferativa grave;
- RD não-proliferativa grave: presença de mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes ou presença de ensalsichamento venoso em dois quadrantes ou presença de anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAs) em um quadrante.
- RD proliferativa (RDP): presença de neovasos ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

A presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior configuram edema macular clinicamente significativo<sup>57</sup>.

Além de alterações na morfologia retiniana, o DM também cursa com alterações morfológicas na coroide. A presença de microaneurismas, dilatações e obstruções vasculares na camada coriocapilar, remodelamento vascular com aumento da tortuosidade, áreas de não-perfusão e áreas de neovascularização já foram documentadas na coroide de pacientes diabéticos<sup>58</sup>. Esta coroidopatia diabética foi descrita pela primeira vez em 1985 por Hidayat e Fine<sup>59</sup>, que já na época questionavam um possível papel da coroide na patogênese da retinopatia diabética. Mais recentemente, diversas anormalidades microvasculares também foram documentadas na coriocapilar de pacientes diabéticos utilizando angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), inclusive em pacientes sem sinais clínicos de RD<sup>60,61</sup>. Estudos avaliando alterações hemodinâmicas na coroide usando a dopplerfluxometria a laser revelaram uma redução no volume e no fluxo de sangue nos vasos da coroide na região foveal em pacientes com RD proliferativa e com edema macular<sup>62,63</sup>.

Como achados clínicos e experimentais prévios já sugeriram que a coroidopatia diabética pode estar envolvida na patogênese da RD, alguns autores avaliaram as alterações na espessura da coroide em pacientes com diabetes usando SD-OCT<sup>64-75</sup>. Esmaeelpour et al.<sup>64</sup> encontraram uma redução da espessura central da coroide em todos os olhos de pacientes com DM2, independentemente do grau da RD comparados com controles saudáveis. Regatieri et al.<sup>65</sup> examinaram pacientes com diabetes e indivíduos saudáveis pareados para idade e encontraram que a média da espessura foveal da coroide foi mais fina em pacientes com edema macular diabético e RD proliferativa tratada comparados com indivíduos saudáveis ou com aqueles com RD não-proliferativa. Querques et al.<sup>66</sup> avaliaram a espessura macular da coroide de pacientes com diabetes usando SD-OCT, demonstrando que existe um afinamento subfoveal da coroide nos grupos com diabetes comparados com o grupo controle, mas sem diferença significativa entre os vários graus de RD. Vujosevic et al.<sup>67</sup> demonstraram que a espessura central da coroide reduz

progressivamente com o aumento do nível da RD. Nenhuma diferença na espessura central da coroide foi encontrada entre os controles e pacientes com diabetes sem RD detectável. Em contraste com o estudo de Regatieri et al<sup>65</sup>, a presença de edema macular diabético não influenciou a medida da espessura central da coroide. Lains et al.<sup>68</sup> utilizaram o SS-OCT para avaliar a relação entre retinopatia diabética e espessura da coroide. Os autores observaram que a espessura da coroide é significativamente menor em pacientes com RD, principalmente os com doença proliferativa. Shen<sup>69</sup> também relatou uma redução na espessura da coroide em pacientes com RD em comparação com pacientes controle. Yulek et al.<sup>70</sup> não encontraram relação entre a espessura da coroide subfoveal e o aumento na duração do DM.

No estudo de base populacional Beijing Eye Study<sup>71</sup>, entretanto, Xu et al. examinaram 246 pacientes com diabetes, 23 deles com RD, tendo encontrado uma espessura subfoveal da coroide aumentada em associação ao DM. Kim et al.<sup>72</sup> concluíram que a espessura subfoveal da coroide aumenta significativamente com a gravidade da RD, sendo maior naqueles olhos com edema macular diabético. Estudos conduzidos por Yazici<sup>73</sup> e Tavares Ferreira<sup>74</sup> também demonstraram um aumento da espessura da coroide em pacientes com DM2 em comparação com pacientes controle.

## RETINOPATIA E COROIDOPATIA DIABÉTICA NA GESTAÇÃO

A gravidez é um fator de risco independente para a progressão da RD, tanto em pacientes com DM1 como em pacientes com DM2<sup>51,52,53,54,55</sup>. Durante o Diabetes Control Complications Trial (DCCT), que randomizou participantes com DM1 para controle glicêmico intensivo ou convencional, 180 mulheres engravidaram. O risco de progressão da retinopatia diabética nessas pacientes foi 2,48 vezes maior em pacientes do grupo controle convencional e 1,63 vezes

maior em pacientes do grupo controle intensivo em comparação com as participantes não grávidas<sup>52</sup>.

Os determinantes mais importantes para a progressão da retinopatia durante a gestação são a duração da doença e o grau de retinopatia no início na gestação. Diversos estudos já demonstraram consistentemente que, quanto maior o tempo de duração do diabetes, maior é o risco de progressão da RD durante a gestação<sup>54,55,76,77,78,79,80</sup>. No Diabetes in Early Pregnancy Study (DIEP)<sup>55</sup>, 38% das pacientes com mais de 15 anos de diabetes progrediram para RDP, mas apenas 18% das pacientes com menos de 15 anos da doença apresentaram essa progressão. Também já foi demonstrado que, quanto mais grave a RD no início da gestação, maior a chance de progressão<sup>55,77</sup>. Ainda no DIEP<sup>55</sup>, a progressão da RD foi proporcional à condição existente na gestação inicial: 10,3% das pacientes sem RD, 18,8% das pacientes com RDNP leve e 54,8% das pacientes com RDNP moderada ou grave.

O controle glicêmico tem aparentemente efeito paradoxal no desenvolvimento e progressão da RD em gestantes. O mau controle metabólico e a hiperglicemia são sabidamente fatores de risco para a evolução da RD durante a gestação, mas a compensação glicêmica abrupta também pode contribuir para essa piora<sup>55,77,80</sup>. O risco de progressão da RD é significativamente menor em pacientes com controle glicêmico intensivo antes da concepção<sup>52</sup>. A nefropatia e a hipertensão arterial também são consideradas fatores de risco adicionais para progressão da RD durante a gestação<sup>81</sup>.

As razões pelas quais a gravidez causa, por si só, uma piora na progressão da retinopatia diabética ainda são desconhecidas. Já foi especulado que o aumento do débito cardíaco associado à redução da resistência vascular que ocorrem durante a gestação poderiam ser os fatores predisponentes<sup>1,82</sup>. Enquanto alguns autores sugeriram que uma hiperperfusão retiniana poderia agravar um dano microvascular pré-existente em pacientes gestantes com DM<sup>83,84</sup>, outros sugeriram que uma redução no fluxo sanguíneo dos capilares retinianos poderia desencadear uma piora da isquemia nessas pacientes<sup>85,86</sup>. Além disso, há evidência que fatores de crescimento com concentrações

aumentadas durante a gestação poderiam contribuir para a piora da RD<sup>87,88,89,90,91</sup>.

Embora essas hipóteses já tenham sido levantadas, uma possível relação entre a progressão da RD durante a gestação e alterações morfológicas da coróide deveria ser mais amplamente estudada. Embora diversos autores tenham estudado a espessura da coróide em pacientes diabéticas não gestantes e em gestações de risco habitual, encontramos apenas um estudo analisando a espessura da coróide em gestações complicadas por DMG até o momento. Acmaz et al.<sup>92</sup> concluíram que a espessura da coróide é maior em mulheres grávidas saudáveis e mulheres com DMG em comparação com mulheres não grávidas. No entanto, não foi encontrada diferença significativa de medidas entre o grupo DMG e o grupo das mulheres grávidas saudáveis. Até a presente data, não temos conhecimento de publicações analisando a espessura da coróide em mulheres com gestações complicadas por DM1 ou DM2.

## PRÉ-ECLÂMPSIA

Os distúrbios hipertensivos da gestação estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Embora a prevalência varie entre as populações, acredita-se que cerca de 12 a 22% das gestantes apresentem alterações hipertensivas<sup>93</sup>. Entre as gestantes brasileiras com mais de 20 anos, 7,5% apresentam distúrbios hipertensivos<sup>94</sup>.

Os distúrbios hipertensivos da gestação podem ser classificados em: pré-eclâmpsia (PE) / eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com PE sobreposta e hipertensão gestacional<sup>95</sup>. A pré-eclâmpsia é uma síndrome que cursa com disfunção endotelial e vasoespasmo da circulação sistêmica periférica, podendo acarretar alterações em múltiplos órgãos e sistemas. Ocorre mais comumente na primeira gestação do casal e em gestantes com história prévia ou familiar da doença. A presença de hipertensão crônica, diabetes,

gestação múltipla, obesidade e trombofilias também configuram fatores de risco para a PE<sup>96</sup>.

A literatura contemporânea sugere algumas hipóteses para o surgimento de PE: implantação placentária com invasão troflobástica anormal, má adaptação imunológica entre os tecidos maternos, paternos (placentários) e fetais, má-adaptação materna às alterações cardiovasculares e inflamatórias da gestação e fatores genéticos, como polimorfismos de genes e *imprint* epigenético<sup>1</sup>. Em uma gestação normal, ocorre uma adaptação circulatória materno-fetal para que se produza uma circulação placentária de baixa resistência, resultando em um sistema circulatório de alto fluxo, que parece estar comprometido na PE. A restrição no fornecimento de sangue para a placenta acaba causando uma disfunção na perfusão uteroplacentária, hipóxia e estresse oxidativo placentário. Como resultado, temos o desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica com disfunção endotelial materna e desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores. Estes fatores poderiam contribuir para o surgimento de um estado materno caracterizado por vasoespasmo da circulação periférica, vasodilatação do sistema nervoso central (SNC) e ativação endotelial e do sistema de coagulação, com alterações no controle da pressão arterial e do volume intravascular<sup>1,96</sup>.

O diagnóstico de PE<sup>95</sup> é definido pelo surgimento de:

1. Hipertensão arterial:

- Pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$ mmHg e/ou Pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$ mmHg, em duas medidas com intervalo de pelo menos 4 horas, após a 20<sup>a</sup> semana de gestação, em uma paciente previamente normotensa.

- PAS  $\geq 160$ mmHg e/ou PAD  $\geq 110$ mmHg, com confirmação em curto intervalo de tempo (minutos).

2. Proteinúria:  $\geq 300$ mg/24 horas; ou relação proteinúria/creatinúria  $\geq 0.3$ .

Na ausência de proteinúria, o diagnóstico de PE pode ser firmado pela presença de hipertensão arterial e, pelo menos, um dos achados:

- Trombocitopenia (plaquetas abaixo de 100.000/dL);

- Insuficiência renal (creatinina sérica  $>1,1\text{mg/dL}$  ou a duplicação da concentração prévia na ausência de doença renal prévia);
- Disfunção hepática: aumento das transaminases no mínimo duas vezes acima do limite superior da normalidade;
- Edema pulmonar;
- Sintomas neurológicos ou visuais.

Portanto, o surgimento de hipertensão após a 20<sup>a</sup> semana de gestação, quando acompanhado por outras disfunções maternas, pode ser diagnosticado como pré-eclâmpsia mesmo na ausência de proteinúria significativa<sup>95,97</sup>.

A presença de qualquer um dos seguintes critérios caracteriza a pré-eclâmpsia grave (PEG)<sup>95</sup>:

- PAS  $\geq 160\text{mmHg}$  e/ou PAD  $\geq 110\text{mmHg}$ , em duas medidas com pelo menos 4 horas de intervalo, com a paciente em repouso no leito;
- Trombocitopenia (plaquetas abaixo de  $100.000/\text{dL}$ );
- Insuficiência renal (creatinina sérica  $>1,1\text{mg/dL}$  ou a duplicação da concentração prévia na ausência de doenças renais);
- Disfunção hepática: aumento das transaminases no mínimo duas vezes acima do limite superior da normalidade ou dor persistente em epigástrico ou quadrante superior direito, não responsiva a analgésicos e sem outra causa aparente;
- Edema pulmonar;
- Sintomas neurológicos ou visuais.

Os níveis de proteinúria não são considerados critérios de gravidade. Gestantes com sinais ou sintomas de PEG apresentam uma enfermidade descompensada, que pode rapidamente evoluir com importante morbimortalidade materna e perinatal.

Eclâmpsia é a ocorrência de convulsões motoras generalizadas em gestantes com PE<sup>96,98</sup>. O envolvimento neurológico na síndrome de pré-eclâmpsia-eclâmpsia é conhecido como Síndrome de *PRES* (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome ou Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível), condição que se refere ao aparecimento súbito de cefaleia e

distúrbios visuais, muitas vezes associados a convulsões e ao coma, resultante de um edema vasogênico primário na substância branca subcortical dos lobos parieto-occipitais. A hipertensão arterial e o dano vascular subsequente à falha da autorregulação levariam à sobredistensão vascular e transudação para o interstício cerebral. A literatura evidencia que a diminuição do IR na artéria oftálmica ( $IR < 0,56$ ) é o mais relevante preditor da evidência de PRES na pré-eclâmpsia grave<sup>99</sup>.

A partir da década de 90, estudos sobre a análise dopplervelocimétrica das artérias oftálmicas em pacientes com PE começaram a ser realizados<sup>100-105</sup>. A artéria oftálmica possui similaridade embriológica, anatômica e funcional às artérias do sistema nervoso central. Ela dá origem à artéria central da retina e às artérias ciliares posteriores, sendo estas últimas as grandes responsáveis pela formação do leito vascular da coroide. A artéria central da retina é um vaso terminal, sem anastomoses significativas, com mecanismo próprio de autorregulação. A circulação da coroide, por outro lado, sofre influência do sistema nervoso autônomo<sup>9</sup>.

Hata et al.<sup>100</sup>, em 1995, relataram achados de redução na resistência vascular da artéria oftálmica em mulheres com pré-eclâmpsia, contrastando com a teoria mais aceita até então de vasoconstrição generalizada. Estudos posteriores confirmaram a presença de quedas nos índices de pulsatilidade e de resistência das artérias oftálmicas em gestantes portadoras de PE<sup>101-105</sup>. Atualmente, a dopplervelocimetria das artérias oftálmicas é utilizada como auxílio no diagnóstico diferencial entre PE e hipertensão arterial crônica. Os achados compatíveis com hiperperfusão e vasodilatação da artéria oftálmica em pacientes com PE, devem ser analisados em conjunto com os achados de vasoconstrição dos vasos mais periféricos do globo ocular encontrados nestas pacientes.

## ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS À PRÉ-ECLÂMPSIA

A pré-eclâmpsia é caracterizada por um estado inflamatório com disfunção endotelial sistêmica, podendo cursar inclusive com comprometimento do sistema visual. A PE pode estar associada a diversas alterações coroidianas e retinianas, algumas muito similares às da retinopatia hipertensiva, bem como a sintomas oculares como diplopia, escotomas, fotopsias e queda da acuidade visual. A presença de sintomas oftalmológicos configura critério de gravidade para pacientes com PE.

Estreitamento arteriolar focal ou difuso é uma das alterações retinianas mais prevalentes em pacientes com PE, embora também encontrado em pacientes com hipertensão crônica. Outras alterações típicas da retinopatia hipertensiva como exsudatos algodinosos, hemorragias em chama de vela e edema de disco óptico geralmente não estão presentes em pacientes com pré-eclâmpsia, indicando necessidade de investigação sistêmica adicional<sup>106</sup>.

A presença de alterações na circulação coroidiana e isquemia coroidiana já estão bem documentados na literatura<sup>107,108,109,110</sup>. Estudos anteriores de angiografia com indocianina verde em pacientes com pré-eclâmpsia demonstraram áreas de não-perfusão nas fases iniciais do angiograma e impregnação dos vasos com extravasamento sub-retiniano nas fases tardias do angiograma, sugerindo dano vascular grave na coroide<sup>107</sup>. Sathish<sup>111</sup> também relatou perfusão tardia nos vasos da coriocapilar, com áreas de não perfusão e vazamento gradual da fluoresceína em paciente com pré-eclâmpsia e descolamento seroso de retina. Os achados de manchas de Elschnig em pacientes com pré-eclâmpsia também corroboram a presença de infartos isquêmicos do EPR e da coroide. Um EPR isquêmico pode causar quebra da barreira hemato-retiniana, permitindo o vazamento de fluido da coroide para o espaço sub-retiniano<sup>112</sup>. Os achados tendem a ser bilaterais e simétricos, com resolução espontânea no pós-parto.

Embora as angiografias com fluoresceína ou indocianina verde possam fornecer informações sobre os vasos da coroide, seu uso durante a gestação deve ser evitado, principalmente durante o primeiro trimestre. A mensuração da

espessura da coroide com o SD-OCT surgiu como uma nova ferramenta para a análise dessa estrutura em gestantes com PE. Atas et al.<sup>29</sup>, Duru et al.<sup>113</sup> e Sayin et al.<sup>28</sup> relataram coroides mais finas em gestantes com pré-eclâmpsia em comparação a gestantes saudáveis. Kim et al.<sup>31</sup>, no entanto, demonstraram que a coroide de pacientes com PE era significativamente mais espessa que a de gestantes saudáveis e adultas não gestantes. Garg et al.<sup>114</sup> também relataram espessamento coroideo no cenário de pré-eclâmpsia grave. Tanto Duru et al.<sup>113</sup> como Kim et al.<sup>31</sup> encontraram uma diminuição significativa na espessura da coroide após o parto em gestantes com PE.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Um melhor entendimento das modificações que ocorrem na coroide durante a gestação é essencial para compreender a evolução e otimizar o tratamento de algumas doenças durante este período. Inicialmente, deve-se entender as modificações fisiológicas que ocorrem em gestações não-complicadas. Até hoje não está esclarecido se a circulação hiperdinâmica da gestação, com aumento da volemia e redução da resistência vascular periférica, acarreta repercussões no leito vascular da coroide.

Embora o motivo ainda seja desconhecido, sabe-se que a gestação é um fator de risco independente para a progressão da retinopatia diabética. A evolução mais agressiva da retinopatia e a impossibilidade de tratamento com anti-angiogênicos tornam o manejo da retinopatia diabética durante a gestação um desafio, com possíveis consequências desastrosas para a função visual.

As alterações na retina e coroide associadas à pré-eclâmpsia também podem apresentar repercussões visuais importantes, além de serem um indicativo da gravidade da doença de base. Sabe-se que as alterações vasculares da coroide em pacientes com pré-eclâmpsia são significativas e provavelmente associadas aos descolamentos de retina encontrados nestas pacientes. Os mecanismos envolvidos nesta coroidopatia, entretanto, ainda são desconhecidos.

Devido ao provável envolvimento da coroide na patogênese e progressão da RD, bem como nas alterações oftalmológicas associadas à pré-eclâmpsia, o presente estudo se propõe a analisar possíveis alterações na espessura da coroide em gestantes saudáveis, com DM e com pré-eclâmpsia utilizando o SD-OCT. O desconhecimento do comportamento da coroide durante o período gestacional, bem como a escassez de trabalhos na literatura sobre o assunto e a presença de resultados contraditórios apontam para a necessidade de mais pesquisas na área.

## 1.2 OBJETIVOS

1. Medir a espessura da coroide de gestantes saudáveis no terceiro trimestre utilizando SD-OCT.
2. Medir a espessura da coroide de gestantes no terceiro trimestre com diagnóstico de DMG, DM2 e DM1 utilizando SD-OCT.
3. Medir a espessura da coroide de gestantes no terceiro trimestre com diagnóstico de pré-eclâmpsia utilizando SD-OCT.

## 2 PUBLICAÇÕES

### 3 DISCUSSÃO

Neste projeto, foram avaliadas as alterações que ocorrem na espessura da coroide durante o período gestacional, tanto em gestantes saudáveis como em mulheres com DMG, diabetes pré-gestacional e pré-eclâmpsia. O objetivo geral era avaliar o comportamento da coroide no terceiro trimestre de gestação, incluindo pacientes com intercorrências prevalentes e relevantes.

Ao analisar a espessura da coroide em gestantes de risco habitual àquela de mulheres não grávidas, não encontramos diferença significativa. Nossos resultados contrariaram nossa hipótese inicial de aumento da espessura da coroide, que teoricamente poderia ser esperada em virtude do aumento do fluxo sanguíneo na coroide associado à redução da pressão intra-ocular. A maior prevalência de CSC durante o período gestacional também contribuiu para a formulação da hipótese inicial, visto ser uma doença que cursa primariamente com alterações e espessamento da coroide. Também não encontramos associação entre a espessura da coroide e a idade gestacional.

Foi possível postular, a partir desses achados, que as modificações circulatórias fisiológicas da gestação não acarretam modificações estruturais na espessura da coroide em gestantes durante o terceiro trimestre. As publicações em gestações sem intercorrências têm resultados conflitantes, alguns autores demonstrando a presença de espessamento da coroide e outros não. Ao analisar estes resultados divergentes, deve-se salientar que o presente estudo avaliou apenas gestantes durante o terceiro trimestre. Goktas et al.<sup>32</sup> e Dadaci et al.<sup>33</sup>, por exemplo, encontraram coroides mais espessas respectivamente no segundo e no primeiro trimestre de gestação. Os resultados encontrados, portanto, não podem ser extrapolados para outros períodos gestacionais.

Ao comparar a espessura da coroide de gestantes saudáveis, com DMG, DM2 e DM1, foram encontradas coroides mais afinadas em gestantes com DM1 nas topografias subfoveal e temporal à fóvea. A diferença se manteve mesmo quando comparadas somente gestantes com DM2 e DM1, corrigindo para a

presença de hipertensão, níveis de HbA1c, duração do DM e presença de retinopatia diabética. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na espessura da coroide entre gestantes saudáveis, gestantes com DMG e gestantes com DM2.

É possível hipotetizar que o achado de afinamento da coroide possa ser causado primariamente por alterações da corioidopatia diabética, que seriam mais marcantes em pacientes com DM1, pela duração e gravidade da doença. O fluxo sanguíneo diminuído encontrado na coroide de pacientes com diabetes<sup>62,115</sup>, juntamente com alterações como atrofia e *dropout* dos vasos da coriocapilar<sup>59</sup>, poderiam contribuir para esse afinamento. Ainda permanece a dúvida se a gestação por si só pode contribuir para este afinamento, já que não encontramos achados similares nas nossas gestantes com DMG e DM2.

Até o momento não foram publicados estudos que tenham analisado a espessura da coroide em gestantes com DM1 e DM2. Estudos prospectivos são necessários para avaliar se as anormalidades do fluxo sanguíneo ocular observadas em pacientes diabéticas são influenciadas ou não pelo hiperfluxo e alterações hormonais da gravidez, e se essas modificações podem contribuir para a progressão da RD observada na gestação.

Comparando a espessura da coroide de gestantes saudáveis com gestantes com pré-eclâmpsia, entretanto, observou-se uma tendência ao aumento da espessura no segundo grupo. Embora a coroide seja mais espessa em todas as localizações analisadas nas pacientes com PE, apenas nas medidas nasais, marcadamente diferentes, foi atingida significância.

Ao categorizar a PE por parâmetros de gravidade, não encontramos diferença significativa na espessura da coroide entre os dois grupos, embora as medidas fossem maiores em todas as localizações nas mulheres com PE grave. Diferença significativa foi encontrada apenas na comparação destes grupos com o grupo das gestantes saudáveis, novamente nas medidas nasais à fóvea, nos levando a pensar que a pré-eclâmpsia poderia acarretar espessamento da coroide, iniciando na região peripapilar.

Das 47 pacientes com PE, 5 apresentavam descolamento seroso de retina ao exame, o que por si só já pode configurar critério de gravidade da doença. Ao analisar a espessura da coroide das pacientes com descolamento seroso de retina, em comparação às demais pacientes com PE, foram observadas coroídes com espessura muito aumentada nestas pacientes em todas as localizações.

Atualmente ainda não se compreende totalmente como a disfunção endotelial e as alterações circulatórias que caracterizam a PE podem afetar a circulação da órbita, globo ocular, coroide e retina. Pode-se postular que as alterações isquêmicas encontradas consistentemente na retina e na coroide de pacientes com PE sejam o resultado de um vasoespasma causado pelo estado hipertensivo. O vasoespasma exacerbado, neste caso, seria responsável pelo desenvolvimento de um processo isquêmico, com edema citotóxico e infarto tecidual. Recentemente, entretanto, análises dopplervelocimétricas da artéria oftálmica destas pacientes vêm demonstrando consistentemente uma diminuição da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo neste leito arterial, possivelmente por um mecanismo de centralização. Deste modo, é possível postular também que o aumento da pressão hidrostática, associado à disfunção endotelial, possa acarretar extravasamento de plasma e edema vasogênico. Embora alguns autores possam defender essas teorias separadamente, parece razoável concluir que o mecanismo mais provável para a disfunção da coroide na PE seja uma combinação das duas. Hipóteses muito similares também são utilizadas para justificar o surgimento das complicações neurológicas da pré-eclâmpsia e sua progressão para eclâmpsia e *PRES*.

Deste modo, o aumento do fluxo sanguíneo na artéria oftálmica, associado ao aumento da pressão hidrostática, a disfunção endotelial e a formação de edema vasogênico poderiam justificar o aumento da espessura da coroide encontrado em pacientes com PE. De acordo com os resultados encontrados, esse espessamento seria mais pronunciado na região peridiscal. Com a progressão do desequilíbrio, toda a coroide aumentaria consideravelmente de volume, culminando com o acúmulo de fluido

subretiniano. O descolamento seroso de retina que ocorre em pacientes com PE grave e que acarreta considerável redução visual ocorreria, deste modo, como consequência final de um complexo mecanismo de disfunção endotelial, isquemia do EPR, hiperpermeabilidade e aumento da pressão hidrostática da coroide.

Outros autores já estudaram possíveis alterações na espessura da coroide em pacientes com pré-eclâmpsia. Atas et al.<sup>29</sup>, Duru et al.<sup>113</sup> e Sayin et al.<sup>28</sup>, por exemplo, observaram coroides mais finas em pacientes com pré-eclâmpsia, tendo atribuído esse achado ao quadro sistêmico de aumento da resistência vascular e vasoespasmo descrito em pacientes com pré-eclâmpsia. Outros autores documentaram um significativo espessamento da coroide em pacientes com PE. Garg<sup>114</sup> atribuiu esse espessamento ao aumento nos níveis séricos do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em mulheres com PE, tendo em vista o seu efeito de aumento da permeabilidade vascular na coriocapilar. Este fator pode ser considerado como outra variável presente no complexo desbalanço circulatório que ocorre na coroide destas pacientes.

A variabilidade de resultados encontrados na literatura pode ser justificada em parte pelo não controle de diferentes fatores que podem influenciar a espessura da coroide. Para minimizar esses vieses, apenas pacientes com equivalente esférico de mais ou menos uma dioptria foram incluídas neste trabalho. Apesar desta margem restrita reduzir consideravelmente as pacientes elegíveis, julgamos ser este um importante fator a ser controlado. Pacientes com cirurgias oftalmológicas prévias e glaucoma também foram excluídas. Por motivos intrínsecos ao estado gestacional, apenas mulheres em idade fértil foram incluídas. Nos grupos de DM, foram excluídas pacientes que já haviam sido submetidas a tratamento com fotocoagulação a laser ou anti-VEGF, pelo possível efeito já documentado desses tratamentos na espessura da coroide<sup>65,68</sup>. Todos os exames de OCT foram realizados no período da manhã, para reduzir os efeitos das variações diurnas nas medidas da coroide<sup>25,26</sup>.

A multiplicidade de protocolos de localização utilizados para as medidas da coroide e o uso de diferentes aparelhos de OCT são outras possíveis causas para essa diversidade de resultados. Neste trabalho, todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, utilizando o aparelho Heidelberg Spectralis. As medidas de espessura da coroide foram realizadas por um examinador diferente, cegado para os grupos. A comparação entre medidas realizadas em diferentes pontos da região macular limita a extrapolação dos resultados entre diferentes autores. Por este motivo, optou-se pela utilização de um protocolo mais abrangente, que inclui 10 medidas da espessura da coroide através de um corte em alta resolução que passa pela fóvea. Outro protocolo bastante utilizado analisa apenas a espessura da coroide subfoveal, desconsiderando outras medidas nasais ou temporais.

Este estudo apresenta potenciais limitações que merecem ser comentadas. O desenho transversal do estudo apenas permite fazer associações, sem considerar relação de causa e efeito. Análises longitudinais são necessárias para confirmar o comportamento da coroide durante o período gestacional. A amostra estudada foi relativamente pequena considerando os grupos individualmente. Apesar disso, foram estabelecidos critérios de inclusão rígidos para minimizar possíveis vieses e garantir a similaridade entre os grupos. Outra limitação é a possibilidade de ocorrência de erros nas medidas da coroide, já que as medidas são realizadas manualmente, embora estudos recentes tenham encontrado alta reprodutibilidade e elevada correlação interobservador nas medidas da espessura da coroide<sup>19-22</sup>.

Neste trabalho, portanto, objetivou-se realizar uma análise abrangente do comportamento da coroide na gestação durante o terceiro trimestre, incluindo um grupo controle de não grávidas, gestantes de baixo risco e gestantes com comorbidades prevalentes do período. De acordo com os achados obtidos, apenas gestantes com DM1 e com pré-eclâmpsia apresentaram modificações significativas na espessura da coroide.

Como há potenciais riscos ao feto em desenvolvimento, o uso de corantes endovenosos como a fluoresceína e a indocianina verde ficam

limitados neste período. A OCT, deste modo, desponta como o principal exame para a análise estrutural da coroide nestas pacientes, principalmente por se tratar de um exame rápido, seguro e não invasivo, que possibilita a visualização direta da coroide com detalhes anatômicos precisos. Para análises futuras, estudos longitudinais devem ser conduzidos para a confirmação dos achados. Atualmente, novos aparelhos de OCT com tecnologias mais avançadas já incorporaram softwares de medida automatizada da estrutura da coroide, reduzindo os vieses das medidas manuais. O SS-OCT, por utilizar um comprimento de onda maior, consegue melhorar a qualidade das imagens de camadas mais profundas, como a coroide, permitindo imagens em alta resolução até a superfície escleral<sup>17,116</sup>. A utilização da angiografia por tomografia de coerência óptica, que permite a visualização da microvasculatura da retina e da coriocapilar sem o uso de corantes exógenos<sup>117</sup> também poderia fornecer informações importantes para a compreensão do comportamento da coroide no período gestacional.

## 4 CONCLUSÕES

1. Não foi encontrada diferença significativa nas medidas da espessura da coroide utilizando SD-OCT entre mulheres não grávidas e mulheres com gestação de risco habitual no terceiro trimestre.
2. Não foi encontrada diferença significativa nas medidas da espessura da coroide utilizando SD-OCT entre gestantes não-diabéticas, gestantes com DMG e gestantes com DM2 no terceiro trimestre de gestação. Gestantes com DM1 no terceiro trimestre apresentaram afinamento significativo da coroide em algumas localizações em comparação aos demais grupos.
3. Pacientes com PE no terceiro trimestre apresentaram coroides mais espessas em todas as localizações em comparação às gestantes de risco habitual no terceiro trimestre, embora com diferença significativa apenas nas medidas nasais à fóvea. Dentre as pacientes com PE no terceiro trimestre, aquelas com descolamento seroso de retina apresentaram coroides significativamente mais espessas em todas as localizações quando comparadas àquelas sem descolamento seroso de retina.

## REFERÊNCIAS

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman B, et al. *Williams Obstetrics*. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
2. Millodot M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1977; 61:646-9.
3. Gouveia EB, Conceição PS, Morales MS. Ocular changes during pregnancy. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72(2):268-74.
4. Weinreb R, Lu A, Beeson C. Maternal Corneal Thickness During Pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 1988; 105(3):258-260.
5. Riss B, Riss P. Corneal sensitivity in pregnancy. *Ophthalmologica*. 1981; 183:57-62.
6. Zhang J, Wang H, Yu Q, Tong Q, Lu Q. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography: A New Way Measuring Choroidal Thickness in Pregnant Women. *J Ophthalmol*. 2017; 2017:1-9
7. Centofanti M, Manni G, Migliardi R, Zarfati D, Lorenzano D, Scipioni M et al. Influence of pregnancy on ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80:52-53.
8. Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2000; 24:11-4.
9. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Ryan's Retina*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2017.
10. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012; 32(5):865-876.
11. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. 2004; 111:244-9.
12. Chatziralli I, Kabanarou S, Parikakis E, Chatzirallis A, Xirou T, Mitropoulos P. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: Multivariate Approach in a Case-Control Study. *Curr Eye Res*. 2017; 42(7):1069-1073.
13. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M et al. Choroidal Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2013; 33(2):302-308.

14. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide R. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Of The Choroid In Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29(10):1469-1473.
15. Kim Y, Kang S, Bai K. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2011; 25(12):1635-1640.
16. Duker JS, Waheed NK, Goldman D. *Manual de OCT em Retina*. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
17. Miller AR, Roisman L, Zhang Q, Zheng F, Rafael de Oliveira Dias J, Yehoshua Z, et al. Comparison Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiographic Imaging of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(3):1499-1505.
18. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146:496–500.
19. Yamashita T, Yamashita Y, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Shakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(3):1102-7.
20. Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede A et al. Repeatability and Reproducibility of Manual Choroidal Volume Measurements Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4):2274-80.
21. Branchini L, Regatieri C, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto J, Duker J. Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements Across Three Spectral Domain Optical Coherence Tomography Systems. *Ophthalmology*. 2012; 119(1):119-123.
22. Koay C, Quo M, Subrayan V. Reproducibility of choroidal thickness measurements in subjects on 3 spectral domain optical coherence tomography machines. *Int Ophthalmol*. 2017; 37(3):655-671.
23. Xiong S, He X, Deng J, Lv M, Jin J, Sun S et al. Choroidal Thickness in 3001 Chinese Children Aged 6 to 19 Years Using Swept-Source OCT. *Sci Rep*. 2017; 7:450-59.
24. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013; 120(1):175-80.

25. Tan C, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda S. Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(1):261-6.
26. Chakraborty R, Read S, Collins M. Diurnal Variations in Axial Length, Choroidal Thickness, Intraocular Pressure, and Ocular Biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(8):5121-9.
27. Kara N, Sayin N, Pirhan D, Vural A, Araz-Ersan H, Tekirdag A et al. Evaluation of Subfoveal Choroidal Thickness in Pregnant Women Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.* 2014; 39(6):642-647.
28. Sayin N, Kara N, Pirhan D, Vural A, ArazErsan H, Tekirdag A et al. Subfoveal Choroidal Thickness in Pre-eclampsia: Comparison with Normal Pregnant and Nonpregnant Women. *Semin Ophthalmol.* 2013; 29(1):11-17.
29. Atas M, Açmaz G, Aksoy H, Demircan S, Ataş F, Gülhan A et al. Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in pre-eclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography. *Hypertens Pregnancy.* 2014; 33(3):299-310.
30. Takahashi J, Kado M, Mizumoto K, Igarashi S, Kojo T. Choroidal thickness in pregnant women measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57(5):435-439.
31. Kim J, Park M, Kim Y, Kim Y. Comparison of subfoveal choroidal thickness in healthy pregnancy and pre-eclampsia. *Eye.* 2015; 30(3):349-354.
32. Goktas S, Basaran A, Sakarya Y, Ozcimen M, Kucukaydin Z, Sakarya R et al. Measurement of choroid thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol.* 2014; 77(3):148-51.
33. Dadaci Z, Alptekin H, OncelAcir N, Borazan M. Changes in choroidal thickness during pregnancy detected by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(9):1255-9.
34. Ulusoy DM, Duru N, Ataş M, Altinkaynak H, Duru Z, Açmaz G. Measurement of choroidal thickness and macular thickness during and after pregnancy. *Int J Ophthalmol.* 2015; 8(2):321-5.
35. Rothwell RT, Meira DM, Oliveira MA, Ribeiro LF, Fonseca SL. Evaluation of choroidal thickness and volume during the third trimester of pregnancy using enhanced depth imaging optical coherence tomography: a pilot study. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(8):NC08-11.

36. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998; 15(7):539–53.
37. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014.
38. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1:S13-22.
39. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestação. 2014-2015.
40. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Klebe JG. Insulin Receptors in the Pregnant Diabetic and Her Newborn. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981; 53:1160-1166.
41. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3):676-82.
42. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013.
43. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
44. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(9):1217-28.
45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.
46. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-853.

47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359:1577-1589.
48. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998; 317:703-713.
49. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology.* 1991; 98:1261-1265.
50. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:1079-1084.
51. Morrison J, Hodgson L, Lim L, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2016; 44(4):321-334.
52. Diabetes Control Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The diabetes control and complications trial research group. *Diabetes Care.* 2000; 23:1084-91.
53. Moloney JBM, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1982; 93:745-56.
54. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001; 18:573-7.
55. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: the diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care.* 1995; 18:631-7.
56. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366(13):1227-39.
57. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003; 110:1677-82.

58. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(8):1453-61.
59. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985; 92(4):512-22.
60. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(6):644-50.
61. Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina*. 2017; 37(1):11-21.
62. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(8):1060-3.
63. Schocket LS, Brucker AJ, Niknam RM, Grunwald JE, DuPont J, Brucker AJ. Foveolar choroidal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2004; 25(2):89-94.
64. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(8):5311-6.
65. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012; 32(3):563-8.
66. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(10):6017-24.
67. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina*. 2012; 32(9):1781-90.
68. Laíns I, Talcott KE, Santos AR, Marques JH, Gil P, Gil J, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2017; [Epub ahead of print]

69. Shen ZJ, Yang XF, Xu J, She CY, Wei WW, Zhu WL, et al. Association of choroidal thickness with early stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10(4):613-618.
70. Yülek F, Uğurlu N, Önal ED, Kocamış Sİ, Çağıl N, Ersoy R, et al. Choroidal changes and duration of diabetes. *Semin Ophthalmol*. 2014; 29(2):80-4.
71. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013; 120(10):2023-8.
72. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5):3378-84.
73. Yazici A, Sogutlu Sari E, Koc R, Sahin G, Kurt H, Ozdal PC, et al. Alterations of choroidal thickness with diabetic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:1518–1522.
74. Tavares Ferreira J, Vicente A, Proença R, Santos B, Cunha JP, Alves M, et al. Choroidal Thickness In Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2017; [Epub ahead of print].
75. Farias LB, Lavinsky D, Schneider WM, Guimarães L, Lavinsky J, Canani LH. Choroidal thickness in patients with diabetes and microalbuminuria. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):2071-3.
76. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53:1076–83.
77. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*. 1996; 103:1815–9.
78. Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol*. 1980; 64(6):398-403.
79. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, Al-Suleiman SA, Rahman J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35:231–6.
80. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:310239.

81. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1214–8.
82. Schottenhamml J, Moulton EM, Ploner S, Lee B, Novais EA, Cole E, et al. An automatic, intercapillary area-based algorithm for quantifying diabetes-related capillary dropout using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2016; 36:S93-S101.
83. Chen HC, Newsom RSB, Patel V. Retinal blood flow changes during pregnancy in women with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35:3199-3208.
84. Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, Immonen I. Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44:1486-1491.
85. Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, Immonen I. Macular blood flow during pregnancy in patients with early diabetic retinopathy measured by blue-field entoptic stimulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234:659-663.
86. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128:477-484.
87. Lauszus FF, Klebe JG, Bek T, Flyvbjerg A. Increased serum IGF-1 during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002; 52:852-856.
88. Gibson JM, Westwood M, Lauszus FF, Klebe JG, Flyvbjerg A, White A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1 is increased in pregnant diabetic subjects. *Diabetes*. 1999; 48:321-326.
89. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, Gregor Z, McLeod D, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest*. 1998; 78:109-116.
90. Best RM, Hayes R, Hadden DR, Chakravarthy U, Archer DB. Plasma levels of endothelin-1 in diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye*. 1999; 13:179-182.
91. Hill DJ, Flyvbjerg A, Arany E, Lauszus FF, Klebe JG. Increased levels of serum fibroblast growth factor-2 in diabetic pregnant women with retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1452-1457.
92. Acmaz G, Atas M, Gulhan A, Acmaz B, Atas F, Aksoy H et al. Assessment of macular peripapillary nerve fiber layer and choroidal thickness changes in

pregnant women with gestational diabetes mellitus, healthy pregnant women, and healthy non-pregnant women. *Med Sci Monit.* 2015; 21:1759-64.

93. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1):159-67.

94. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens. Pregnancy.* 2001; 20(3):269-282.

95. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5):1122-31.

96. Freitas F, Marins-Costa S, Ramos JGL, Magalhães JA. *Rotinas em Obstetricia.* 6ed. Porto Alegre. Artmed. 2011.

97. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):97-104.

98. Zeeman GG, Hatab MR, Twickler DM. Increased cerebral blood flow in preeclampsia with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(4):1425-9.

99. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension.* 2010; 55:189-93.

100. Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; 40:32-5.

101. Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLDR, Palma Dias R, Magno V, Peña JA, et al. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10:242-246.

102. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nilsell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:601-7.

103. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC.

Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension*. 2010; 55:189-93.

104. Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 100:216-220.

105. Oliveira CA, Sá RA, Velarde LG, Silva FC, Netto HC. Ophthalmic artery doppler for identification of severe preeclampsia in pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2012; 2(3):284-5.

106. Jaffe G, Schatz H. Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103:309-315.

107. Valluri S, Adelberg DA, Curtis RS, Olk, RJ. Diagnostic indocyanine green in preeclampsia. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122:672-7.

108. Ramaesh K, Nagendran S, Saunders DC. Choroidal ischaemia and serous retinal detachment in toxemia of pregnancy. *Eye*. 1999; 13:795-6.

109. Mabie CW, Ober RR. Fluorescein angiography in toxemia of pregnancy. *Br J Ophthalmol*. 1980; 64:666-71.

110. Iida T, Kishi S. Choroidal vascular abnormalities in preeclampsia. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1406-7.

111. Sathish S, Arnold JJ. Bilateral choroidal ischaemia and serous retinal detachment in pre-eclampsia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 28:387-390.

112. AlTalbish A, Khateb S, Amer R. Elschnig's spots in the acute and remission stages in preeclampsia: spectral-domain optical coherence tomographic features. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25:84-87.

113. Duru N, Ulusoy D, Özköse A, Ataş M, Karatepe A, Ataş F et al. Choroidal changes in pre-eclampsia during pregnancy and the postpartum period: comparison with healthy pregnancy. *Arq Bras Oftalmol*. 2016; 79:143-146.

114. Garg A, Wapner R, Ananth C, Dale E, Tsang S, Lee W, et al. Choroidal and Retinal Thickening in Severe Preeclampsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:5723-5729.

115. Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver DM, et al. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(5):522-525.

116. Hamzah F, Shinjima A, Mori R, Yuzawa M. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:145.

117. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014; 45(6):510-5.