

Tese

**ESTUDO DO FLUXO NO ISTMO AÓRTICO EM FETOS
DE GESTANTES DIABÉTICAS**

Renato Frajndlich

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA
Programa de Pós Graduação em Medicina:
Área de Concentração: Cardiologia e
Ciências da Saúde

ESTUDO DO FLUXO NO ISTMO AÓRTICO EM FETOS
DE GESTANTES DIABÉTICAS

Autor: Renato Frajndlich
Orientador: Dr. Paulo Zielinsky

Tese submetida como requisito para obtenção de grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de Concentração: Cardiologia ou Ciências Cardiovasculares, da Fundação Universitária de Cardiologia/ Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

F812e

Frajndlich, Renato.

Estudo do fluxo no istmo aórtico em fetos de gestantes diabéticas / Renato Frajndlich; orientação [por] Paulo Zielinsky – Porto Alegre: Fundação Universitária de Cardiologia, 2009. 135 f ; tab.

Tese (Doutorado) - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1.Istmo aórtico.2.Diabetes.3.Gestantes.4.Doppler.I.Paulo Zielinsky.II.Título.

CDU: 616.132.2:616.379-008.64-055.26

Bibliotecária Responsável: Marlene Tavares Sodré da Silva
CRB 10/1850

A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho original

Albert Einstein

- ***Ao meu amigo, parceiro e mestre, Professor Paulo Zielinsky pela dedicação e pela disposição sempre demonstrada na transmissão de seus valiosos conhecimentos.***
- ***À Luciana, Alice, Laura e Rafaela por darem sentido ao meu trabalho.***
- ***Aos meus pais, pelo carinho que sempre me dedicaram.***

Agradecimentos:

- ***A equipe da Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia pelo acolhimento e pelo muito que ajudaram na elaboração desta tese.***
- ***Ao Dr. Luis Nicoloso, pelo empenho na obtenção dos dados desta tese.***
- ***Aos funcionários da Unidade de Pesquisa do Instituto de Cardiologia pela importante ajuda em momentos fundamentais.***

SUMÁRIO

1.BASE TEÓRICA	1
1.1 DIABETES E GESTAÇÃO	2
1.2 HIPERTROFIA MIOCÁRDICA FETAL SECUNDÁRIA AO DIABETES MATERNO	15
1.3 FUNÇÃO DIASTÓLICA.....	18
1.4 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA	21
1.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA FETAL.....	23
1.5.1 Estudo do septum primum.....	25
1.5.2 Fluxo no forame oval e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas	28
1.5.3 Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas	29
1.5.4 Fluxo nas veias pulmonares e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas	31
1.5.5 <i>Doppler</i> tecidual no estudo da função diastólica ventricular em fetos de mães diabéticas	33
1.5.6 Encurtamento atrial esquerdo em fetos de mães diabéticas	34
1.6 CIRCULAÇÃO NORMAL NO FETO	34
1.7 ISTMO AÓRTICO	37
1.8 ESTUDO DE OUTROS PARÂMETROS DE <i>DOPPLER</i>	47
1.8.1 IP e IR da artéria umbilical.....	47
1.8.2 IP e IR da artéria cerebral média	48
1.8.3 Relação sístole/diástole (A/B) da artéria uterina	49
1.9 HIPÓTESE CONCEITUAL.....	49
1.10 OBJETIVOS	50
1.10.1 Geral	50
1.10.2 Específico	50
1.11 BIBLIOGRAFIA DA BASE TEÓRICA.....	51
2. ARTIGO	76
ESTUDO DO FLUXO NO ISTMO AÓRTICO EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS	76
2.1 INTRODUÇÃO	81

2.2	PACIENTES E MÉTODOS:	83
2.3	RESULTADOS:	85
2.4	DISCUSSÃO:	91
2.5	BIBLIOGRAFIA DO ARTIGO:	95
3	ARTIGO EM INGLÊS	100
	AORTIC ISTHMUS BLOOD FLOW IN FETUSES OF DIABETIC MOTHERS	
	100
3.1	ABSTRACT	102
3.2	INTRODUCTION	103
3.3	PATIENTS AND METHODS	105
3.4	RESULTS	106
3.5	DISCUSSION	112
3.6	REFERENCES	116
4	APÊNDICES	121
4.1	TERMO DE CONSENTIMENTO	122
4.2	PROTOCOLO DE COLETAS DE DADOS	125

1.BASE TEÓRICA

1.1 DIABETES E GESTAÇÃO

O diabetes mellitus é uma síndrome clínica caracterizada por hiperglicemia secundária a anormalidade no metabolismo dos carboidratos. Trata-se de um grupo heterogêneo de desordens com evolução crônica e progressiva, causando danos em vários órgãos.¹ Está relacionado com alteração na secreção de insulina e graus variados de resistência à sua ação. Cerca de 10% dos casos correspondem ao diabetes tipo 1, que evolui para deficiência absoluta de insulina secundária à destruição auto-imune das células β pancreáticas e 90% ao tipo 2, em que a associação com obesidade e o componente genético são mais importantes.²

Aproximadamente 6,2% da população apresentam alguma forma de diabetes, sendo 0,8% insulino-dependentes.¹ Estima-se que um terço dos casos estejam subdiagnosticados, o que poderia totalizar 9,3%.⁴ Além disso, 26% dos indivíduos com mais de 20 anos apresentam intolerância à glicose (glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl).² O diabetes ocorre independentemente de faixa etária, condição social e localização geográfica.^{5,6,7,8} O diagnóstico está relacionado com morbidade e mortalidade consideráveis e pode se tornar um problema ainda mais importante, pois sua prevalência aumentou 104%, de 1980 até 2004.^{2,3,9} Mudanças de estilo de vida, hábitos alimentares, redução de atividade física e obesidade, quando associados ao estresse diário, propiciam o aparecimento de diabetes entre as pessoas geneticamente predispostas. A previsão do Diabetes Health Economics Study Group, da Federação Internacional de Diabete (IDF) para o ano de 2025 é de cerca de três bilhões de pessoas no mundo com a doença.¹⁰

Estudo realizado no Rio de Janeiro, no final da década de 1980, mostrou uma prevalência de cerca de 22,4% nas mulheres na faixa etária de 30 a 69 anos.¹⁰

Suas manifestações clínicas são marcadamente diversas e decorrentes da hiperglicemia que se instala durante o curso. Por ser uma doença comum e de incidência crescente, e por apresentar alta morbimortalidade, o diagnóstico e a prevenção dessa doença, bem como a prevenção de suas complicações, são alvos importantes dos setores de saúde pública.⁵

O diabetes gestacional caracteriza-se por intolerância de graus variados aos carboidratos, reconhecida durante a gestação.¹¹ Geralmente são de leve a moderada e

assintomática, retornando ao normal após o parto. Caso persista, pode ser pré-existente e diagnosticada somente durante a gestação.¹¹⁻¹³ É uma condição complexa, havendo uma diversidade de opiniões a respeito das técnicas para sua detecção e seu manejo.¹⁴ Por isso, alguns autores sugerem utilizar o termo diabetes diagnosticado na gravidez e reclassificar a paciente em seis ou mais semanas após o parto.^{15,16}

O diabetes é a complicação mais comum na gestação, afetando 7% das gestantes. Aproximadamente 88% correspondem a diabetes gestacional e, dos casos de diabetes prévio, 35% são do tipo 1 e 65% do tipo 2.¹⁷⁻¹⁹ Dependendo da população estudada (idade e etnia), dos métodos de triagem e dos critérios diagnósticos, a prevalência varia de 1,4 a 14% das gestações por ano (em nosso meio, de 3 a 10%).^{17,20-25} A prevalência aumentou na década de 80, subseqüentemente à implementação dos métodos de diagnóstico.²⁶ Atualmente, essa tendência persiste devido a gestações tardias, a um estilo de vida sedentário e a mudanças na dieta, causando uma epidemia virtual de obesidade e diabetes tipo 2.^{11,19,23,27,28}

Devido às elevadas morbidade e mortalidade, tanto para a gestante quanto para o feto, foi estabelecida uma estratificação de risco na primeira consulta pré-natal, por demonstrar implicações prognósticas.^{11,23,24,29-33} A história de macrosomia em gestação prévia, o índice de massa corporal (igual ou maior que 30 Kg/m²) e a idade materna apresentam forte influência sobre o crescimento fetal.^{12,14,34} Nas gestantes com quadro clínico característico (poliúria, polidipsia) ou nas de alto risco, uma glicemia de jejum é realizada logo que possível e, mesmo que seja normal (menor do que 85 mg/dl), deverá ser repetida entre 24 e 28 semanas. Se igual ou maior que 110 mg/dl, o diagnóstico é estabelecido, confirmando em exame subseqüente imediatamente. Se a glicemia estiver entre 85 e 110 mg/dl ou nas gestantes de alto risco, a avaliação inclui o teste de tolerância oral à glicose.⁶ (Tabela I)

Tabela I. Estratificação de risco para Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Alto Risco*

Obesidade (peso > 110% do ideal) ou ganho de peso excessivo na gravidez atual.

Peso materno ao nascimento maior de 4,1 kg ou menor de 2,7kg.

História de intolerância á glicose, diabetes gestacional, macrosomia fetal ou evolução desfavorável em gestação prévia.

Glicosúria

História familiar de diabetes em parente de primeiro grau.

Grupo étnico de alto risco (hispânico, asiático, negro ou índio americano).

Baixo Risco**

Idade materna abaixo de 25 anos.

Peso normal antes da gestação ou ganho de peso adequado durante a mesma.

Sem história de intolerância à glicose ou evolução desfavorável em gestação prévia.

Sem história familiar de diabetes em parente de primeiro grau.

Grupo étnico que excetua o de alto risco.

*Alto risco= é necessário só uma característica. ** Baixo risco = são necessárias todas as características.

Fonte: Modificado de Kjos e Buchanan. *NEJM* 1999; 341: 1749-1756(14) e Buchanan e Xiang. *J Clin Invest* 2005; 115:485-91. ³⁵

A classificação do diabetes foi proposta pela American Diabetes Association (ADA) ³⁶, em 1997 e também aceita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ³⁷ e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). ⁶ (Quadro I)

Quadro I : Classificação Etiológica do Diabetes mellitus (adaptado do programa de Educação continuada em Diabetes – fascículo I – ano 1 – 2003)

6,36,37

I – Diabetes do tipo 1 – destruição das células beta pancreáticas.

a) auto – imune

b) idiopática

II – Diabetes do tipo 2 – graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção da insulina.

III- Outros tipos específicos

a) defeitos genéticos na função da célula β

b) defeitos genéticos na ação da insulina

c) doenças do pâncreas exócrino

d) endocrinopatias

e) induzido quimicamente ou por drogas

f) infecções

g) formas incomuns de diabetes imunomediado

h) outras síndromes genéticas associadas ao DM

IV) – Diabetes gestacional – diminuição da tolerância a glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância a glicose diminuída.

A função do teste de rastreamento de determinada doença consiste em prover um meio conveniente, confiável, seguro e barato de selecionar indivíduos para um exame posterior de diagnóstico. A conveniência da execução de um teste de rastreio é maior quando a doença sob investigação causa morbidade significativa e existem meios para sua prevenção ou cura.²²

Entretanto, apesar de cerca de 40 anos de pesquisa, persistem questionamentos sobre a realização da triagem do DMG, uma doença cujo tratamento possibilita a prevenção significativa da morbimortalidade materno-fetal. Por exemplo, em revisão sistemática recente, a U.S. Preventive Services Task Force (EUA) concluiu pela insuficiência de evidências que recomendassem a realização desse rastreamento.⁷⁴ Mesmo quando existe concordância sobre a necessidade de sua realização, não é consensual a escolha do método ideal para rastrear o DMG.

Ademais, a clássica distinção conceitual entre os métodos de rastreamento e diagnóstico – que é fundamental em outras situações, como por exemplo, a pesquisa de cromossomopatias fetais – nem sempre é obedecida na detecção do DMG. Enquanto a American Diabetes Association (ADA) recomenda o uso preferencial de testes diferentes para rastreamento e diagnóstico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a maioria dos países europeus adotam um único exame para essas duas etapas de investigação.

Outro aspecto controverso abrange a opção entre os rastreios seletivo e universal.

A OMS recomenda o *screening* de todas as pacientes entre 24 e 28 semanas de gravidez, independentemente da presença de fatores de risco para desenvolvimento da patologia¹²².

No Brasil, a triagem universal foi proposta pelo Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez e é referendada pelo Ministério da Saúde (MS).^{13,123}

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) considera apropriados tanto o rastreio seletivo como o universal, dependendo das circunstâncias clínicas¹¹.

A partir das conclusões do IV Workshop Internacional de Diabetes Gestacional (1997), a ADA adotou o rastreamento seletivo, baseado em uma avaliação de fatores de risco que deve ser realizada na primeira consulta pré-natal.^{12,124} As pacientes são classificadas como de baixo risco quando preenchem todos os critérios ali expostos e, segundo a entidade, devem ser excluídas do *screening*. (Tabela II) Para as gestantes portadoras de, pelo menos, uma das características de alto risco está indicada a triagem precoce e, no caso de resultado negativo, devem ser testadas novamente entre 24 e 28 semanas de gravidez. As demais pacientes são classificadas como de risco médio ou intermediário e devem ser rastreadas apenas entre a 24^a e a 28^a semana gestacional.

Tabela II**Classificação de risco de diabetes mellitus gestacional (ADA, 2008)**

Risco	Condições
Baixo (todas as condições)	Idade < 25 anos Peso corporal normal História familiar (1º grau) negativa: diabetes História pessoal negativa: intolerância à glicose; resultados gestacionais adversos. Não pertencer a etnias de alto risco (americanos de origem nativa, hispânica, africana e asiática e os habitantes das ilhas do pacífico)
Alto (uma das Condições)	Obesidade História familiar (1º grau) positiva: diabetes História pessoal: diabetes gestacional Glicosúria
Intermediário	Demais condições

Deverá, ainda, ser realizado um estudo randomizado controlado para avaliar o benefício do rastreamento em todas as gestantes. Apesar de não haver um consenso, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda medir a glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal, visando a identificar os casos prévios, ainda não diagnosticados. Devido ao baixo custo, o exame pode ser repetido entre a 24ª e 28ª semanas gestacionais, encerrando o rastreamento

se estiver normal.^{13,15} A glicemia de jejum, em associação com a avaliação dos fatores de risco, é um método adequado para triagem do diabetes gestacional.¹³

Em consequência das controvérsias existentes nas metodologias para a detecção do DMG, são recorrentes as recomendações para a realização de novas pesquisas clínicas randomizadas que permitam responder aos principais questionamentos sobre a detecção do DMG:

- a. A triagem deve ser realizada?
- b. Qual o tipo de rastreio mais adequado: seletivo ou universal?
- c. Qual (is) o(s) teste(s) de rastreio e diagnóstico mais adequado (s)?
- d. Quais os critérios mais confiáveis?

Duas pesquisas multicêntricas recentes poderão desempenhar um papel importante no esclarecimento dessas questões: o Australian Carbohydrate Intolerance in Pregnant Study (ACHOIS), publicado em 2005, e o Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study, com resultados ainda não divulgados.^{125,126}

A importância da repercussão dos resultados do ACHOIS pode ser constatada em duas publicações recentes e de mesma autoria. Em revisão sistemática publicada na biblioteca Cochrane, e atualizada em 2003, Tuffnell et al. relataram não haver dados suficientes para concluir acerca dos efeitos do tratamento da intolerância à glicose sobre os resultados perinatais.¹²⁷ Entretanto, baseados na publicação do ACHOIS, referendaram em 2006 o rastreio formal do DMG entre 24 e 34 semanas de gravidez.¹²⁸

Com o respaldo dos National Institutes of Health (EUA), o estudo HAPO tem, exatamente, esse objetivo: avaliar as questões ainda não respondidas sobre a relação entre os níveis de intolerância materna à glicose e os maus resultados perinatais.

O teste de tolerância à glicose foi derivado do trabalho original de O'Sullivan e Mahan,³⁸ modificado por Carpenter e Coustan,²² convertendo os valores de glicose no sangue total para o plasmático. A Associação Americana de Diabetes recomenda a sua realização após a ingestão de 100 gramas de glicose, com três glicemias, sendo alterado quando dois ou mais

valores estão acima dos pontos de corte ¹¹. A Organização Mundial de Saúde e o Consenso Brasileiro de Diabetes recomendam o teste com 75 gramas de glicose, estabelecendo o diagnóstico se a glicemia em duas horas for maior do que 140 mg/dl. ⁸ (Tabela III)

Tabela III. Testes de tolerância oral à glicose (resultados em mg/dl).

sobrecarga de	100g (ADA)	75g (ADA)	75 g (WHO)
jejum	95	95	
1 h	180	180	
2 h	155	155	140
3 h	140	-	

Fonte: Modificado de O'Sullivan e Mahan. Diabetes 1964; 13: 278-85 ³⁸ e Carpenter e Coustan. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 768-73 ²².

No critério da Associação Americana de Diabetes (ADA), são necessários dois ou mais valores acima dos pontos de corte e da Organização Mundial de Saúde (WHO) um valor.

Ambos os critérios são válidos para o diagnóstico e a avaliação prognóstica, independentemente de outros fatores de risco ^{18,34,39}. O teste é realizado pela manhã, após jejum de 8 a 12 horas, antecedido de pelo menos três dias de dieta e atividade física habituais. Durante o exame, a paciente deve permanecer sentada e não fumar. Na presença de vários fatores de risco ou complicadores, como crescimento fetal exagerado, polidrâmnio, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, poderá ser repetido ¹³.

No critério da Associação Americana de Diabetes (ADA), são necessários dois ou mais valores acima dos pontos de corte e da Organização Mundial de Saúde (WHO) um valor.

Os diversos problemas relacionados ao diabetes gestacional não podem ser explicados por um único mecanismo patogênico.⁴⁰ Pedersen, numa hipótese simplificada, valorizou a hiperglicemia como ponto de partida de todos os agravos.⁴¹ As insulinas materna e fetal não atravessam a placenta e o metabolismo do substrato materno para o feto depende da insulina fetal. A hiperinsulinemia fetal, secundária à maturação precoce do pâncreas, estimula a deposição de nutrientes em excesso e resulta em aumento dos órgãos, que persistem imaturos.⁴¹ Porém, outros nutrientes também estão envolvidos, e a regulação de carboidratos, lipídios e proteínas são afetados em graus diferentes.^{2,14,16,35}

Na gestação normal, ocorrem alterações no metabolismo materno para assegurar um amplo, constante, mas não excessivo suprimento de glicose para o feto. A gestante tende a desenvolver hipoglicemia entre as refeições e no sono (média de 65 a 75 mg/dl), devido à utilização contínua de glicose pelo feto, demanda que aumenta com o progresso da gestação, obrigando o organismo a valer-se de mecanismos alternativos de produção de energia.⁴² No primeiro trimestre, pela ação de estrogênio e progesterona, que provocam hiperplasia das células beta-pancreáticas, os níveis de insulina aumentam. Sua ação anabolizante favorece a gliconeogênese e a lipogênese, reduzindo a glicose em uma condição semelhante à do jejum prolongado.^{13,43} No segundo trimestre, modifica-se a tendência de deposição de nutrientes para a de catabolismo, no intuito de atender ao incremento das necessidades nutricionais. A tolerância à glicose diminui, mesmo com o aumento da insulina, e os níveis de glicose e aminoácidos aumentam, proporcionando o máximo crescimento fetal. A insulina média é 50% maior no terceiro trimestre, e a glicemia pós-prandial está acima dos valores encontrados em mulheres não-grávidas.⁴⁴ Os responsáveis pela resistência à insulina são o aumento do tecido

adiposo materno, o *clearance* da insulina pela placenta e, especialmente, as concentrações crescentes dos hormônios progesterona, cortisol, prolactina, de crescimento e lactogênio placentário.^{35,42}

A gestação é uma condição diabetogênica devido à resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinemia compensatória.¹⁸ No diabetes gestacional, essa resistência é maior, e como a reserva está limitada por deterioração da função das células β , não ocorre aumento compensatório da produção de insulina.⁴⁴ Os níveis da resistência são semelhantes aos observados no diabetes tipo 2 e aumentam da metade ao término da gestação.²⁷ Após o parto, as mulheres que desenvolvem diabetes podem persistir com o problema, sugerindo que as propensas apresentem uma resistência basal à insulina.⁴⁵ A evidência de auto- anticorpos circulantes em 16 a 38% das gestantes com diabetes sugere uma forma latente de diabetes tipo 1 e está associada com o risco de desenvolver a doença.⁴⁶ No diabetes prévio, ocorre descompensação de graus variáveis, habitualmente sendo necessário insulina exógena.
2,13,18,43

A hiperglicemia e a hiperinsulinemia crônicas podem, de forma independente, causar hipóxia fetal mesmo na ausência de vasculopatia materna, secundária ao aumento do metabolismo oxidativo.⁴⁷ A hiperinsulinemia aumenta a atividade das enzimas hepáticas envolvidas na síntese de lipídios e glicogênio. O aumento dos metabolismos aeróbicos e anaeróbico da glicose implementa o consumo de oxigênio, com produção de lactato e queda do pH e pO₂.⁴⁸ A hipoxemia fetal está associada com liberação de catecolaminas, hipertensão arterial, remodelamento cardíaco e hipertrofia ventricular. Também pode contribuir com a ocorrência de natimortos observada no diabetes inadequadamente controlado.^{13,49} Como existe associação entre hipertrofia miocárdica e disfunção diastólica, esse pode ser mais um parâmetro para a avaliação do sofrimento fetal.^{50-52,262}

Anteriormente à descoberta da insulina, poucas diabéticas sobreviviam até a idade fértil e, quando engravidavam, o risco era muito alto, com mortalidade materna em torno de 25% e fetal de 40 a 50%⁵³. Os efeitos sobre a gestante apresentam relação com a gravidade da doença e podem comprometer o desenvolvimento fetal.^{42,54,55} As complicações mais

freqüentes são: pré-eclâmsia, infecção do trato urinário, polidrâmio e trabalho de parto prematuro.^{11,13} A hipertensão arterial está relacionada com resistência à insulina e intervenções que melhorem a sensibilidade à insulina podem prevenir também essa complicação.⁵⁶

O controle da glicemia previamente à gestação e até nove semanas pode diminuir as malformações fetais para níveis semelhantes aos da população geral, e eventos posteriores estão especialmente relacionados com a hiperinsulinemia.⁵⁷ Os problemas que afetam o conceito iniciam precocemente e, nas diabéticas insulino-dependentes, existe uma relação temporal com o controle metabólico⁵⁸: no período pré-concepcional está associada com abortamento; no primeiro trimestre, com malformações congênitas; no segundo trimestre, com pré-eclâmsia e parto prematuro^{59,60}; entre a 20^a e 30^a semanas, com macrosomia e hipertrofia miocárdica;⁵⁹ no terceiro trimestre e durante o parto, com distúrbios eletrolíticos, disfunção respiratória, asfixia e hipoglicemia neonatal.⁶¹

Para diminuir as mortalidades materna e fetal, é necessário implementar a educação das pacientes, com controle metabólico do período prévio à concepção até o parto.⁶²⁻⁶⁵ A avaliação da glicemia pela própria paciente e laboratorial semanal, antes e durante a gestação, estão associados com diminuição dos efeitos adversos.⁶⁶ O ajuste da insulina pelas glicemias de jejum e pós-prandial, e o seu controle, diminui os riscos.⁶⁷⁻⁶⁹ Porém, a glicemia de jejum média menor que 87 mg/dl está associada com restrição do crescimento intra-uterino, o que salienta a importância de tratamento equilibrado.^{49,59}

Nos diabetes tipo 1 e 2, a mortalidade perinatal e a prevalência de anomalias congênitas estão aumentadas, sendo esta associação controversa no diabetes gestacional^{60,70}. O uso prévio de insulina está relacionado com evolução adversa, o risco de lesão de parto dobra, de cesareana triplica e de admissão do conceito em unidade de terapia intensiva quadruplica, aumentando a mortalidade perinatal em cinco vezes e as malformações congênitas em até dez vezes.^{55,60,71,72,76} A monitorização e o manejo adequados implementam o bem-estar fetal e podem diminuir a mortalidade para índices semelhantes aos da população em geral.^{18,55,56,73-75,76} Entretanto, o diabetes está relacionado com uma predisposição a complicações, que ocorrem em até 25% dos recém-nascidos,^{23,24,30-33} mesmo que o manejo seja adequado, sendo importante buscar estratégias eficientes de monitoração fetal.⁵⁸

A ecografia é uma ferramenta imprescindível no programa de monitoração fetal.⁷⁰ Durante o primeiro trimestre, é usada para estabelecer a viabilidade da gravidez e datá-la, em torno da 20ª semana, para descartar anomalias congênitas e, posteriormente, para determinar o volume de líquido e o crescimento fetal.^{53,57,67} A avaliação é intensificada após a 32ª semana, visando definir o tipo e momento do parto, evitando a prematuridade. A circunferência abdominal igual ou maior que o percentil 75 pode guiar o manejo, sendo um indicador para o uso de insulina.^{77,78} Na avaliação do bem-estar fetal, pode ser realizado cardiotocografia e perfil biofísico e a paciente observa os movimentos fetais.¹³

Deve ser salientado que o estudo da resistência vascular placentária baseado no Doppler da artéria umbilical está prejudicado em fetos de mães diabéticas, na ausência de restrição do crescimento intra-uterino e hipertensão materna.⁴⁷ O aumento da angiogênese feto-placentária e do volume capilar placentário total ocorre paralelamente com o peso fetal. O comprometimento desse mecanismo adaptativo pode estar associado com aumento da hipoxemia e acidemia.⁷⁹

O tratamento consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso de acordo com o estado nutricional da gestante.⁸⁰ O uso de insulina é recomendado quando a glicemia de jejum média excede 100 mg/dl após duas semanas. A atividade física é benéfica no controle glicêmico. As sedentárias podem iniciar caminhadas e as que praticam exercícios devem manter suas atividades, desde que não sejam de alto impacto.^{11,17,18} Porém, é importante ressaltar que a intolerância à glicose está associada com o aumento da morbidade perinatal, mesmo na gestante adequadamente tratada e com feto de tamanho normal.⁸¹

O diabetes gestacional pode ocorrer em mais de um terço das gestações subseqüentes.⁸² Metade desenvolverá diabetes tipo 2 em três a cinco anos e dois terços após o décimo ano.^{21,75,83} Nos primeiros 6 meses após o parto, está relacionado com a glicemia e após, com obesidade.^{58,83} As mulheres com história familiar de diabetes tipo 2 que desenvolveram diabetes gestacional estão mais propensas a apresentar não só os fatores de risco como síndrome metabólica e diabetes tipo 2, mas também eventos cardiovasculares, que ocorrem precocemente.⁸⁴ Apesar de infreqüente, pode haver associação com diabetes tipo 1, especialmente nas gestantes com menos de 30 anos que necessitaram insulina e cujo quadro não reverteu após o parto.⁸⁵ Aparentemente, o diabetes gestacional resulta do mesmo

espectro de anormalidades fisiopatológicas e genéticas que caracterizam o diabetes fora da gestação. Portanto, é importante o estabelecimento de estratégias profiláticas após o parto, monitorando a glicose com teste de tolerância e propondo intervenções no estilo de vida, especialmente no controle do peso.^{2,77,84-86}

Os filhos de diabéticas poderão apresentar intolerância à glicose ou diabetes na adolescência.^{11,17} O risco de desenvolver diabetes tipo 2 em parente de primeiro grau é de cinco a dez vezes maior.⁸⁷ É determinado por anormalidades metabólicas no ambiente intra-uterino, em parte geneticamente determinado. Aumenta de 0,4% na população geral para 6% se a mãe é diabética, e para 1,3 % quando o pai é acometido.⁸⁸ A prevalência de obesidade também está aumentada, mesmo naqueles com peso normal ao nascimento. A associação entre diabetes e obesidade ocorre em um ciclo vicioso: quanto maior a probabilidade de diabetes na mãe, maior no seu filho.⁸⁹ As exposições intra-uterinas à hiperglicemia e à hiperinsulinemia podem afetar o desenvolvimento do tecido adiposo e das células betas pancreáticas, causando obesidade e alteração no metabolismo da glicose futuramente.⁹⁰ Os filhos de diabéticas com manejo inadequado podem demonstrar diminuição da circunferência craniana, alterações motora e intelectual, desatenção ou hiperatividade.^{91,92}

1.2 HIPERTROFIA MIOCÁRDICA FETAL SECUNDÁRIA AO DIABETES MATERNO

A organização Mundial de Saúde definiu cardiomiopatias, em 1980, como doença do músculo cardíaco de causa desconhecida⁹⁶ e, em 2006, como um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio, exibindo hipertrofia ou dilatação, secundária a uma variedade de causas ou como parte de uma desordem sistêmica.⁹⁴ A falência cardíaca (sistólica ou diastólica) está relacionada com mortalidade e morbidade elevadas no adulto.⁹⁵ Esses fatores e a regurgitação significativa das valvas atrioventriculares foram associados com mortalidade durante a vida fetal, sendo a disfunção diastólica o fator de risco mais importante.⁹⁶

O termo cardiomiopatia hipertrófica inicialmente foi utilizado para distinguir das formas secundárias, a valvulopatia ou doença sistêmica, capazes de produzir a magnitude da hipertrofia miocárdica, como estenose aórtica e hipertensão arterial sistêmica.^{93,96-98} A causa

mais comum de cardiomiopatia hipertrófica durante a vida fetal é a hipertrofia miocárdica relacionada ao diabetes materno.⁹⁹⁻¹⁰³ Entram no diagnóstico diferencial as doenças de depósito (glicogênio, Anderson-Fabry), endócrinas (acromegalia, hipotireoidismo, feocromocitoma) heredofamiliar neurológica e neuromuscular (ataxia de Friedreich, neurofibromatose, síndrome de Noonan), β -talassemia homozigótica, síndrome de transfusão feto-fetal, amiloidose, cardiomiopatia hipertrófica geneticamente determinada e idiopática.^{98,104-109}

Os achados histológicos nessa doença demonstraram hipertrofia dos miócitos e desorganização grosseira das fibras musculares em mais de 5% do miocárdio, freqüentemente intercaladas com áreas de células musculares hipertrofiadas, mas com aparência normal.^{110,111} A fibrose é proeminente e pode ser extensa para produzir escaras visíveis. Em contraste, a desorganização das fibras musculares, noutras formas de hipertrofia, como secundária ao diabetes materno, envolve menos que 5% do miocárdio.¹¹⁰ As artérias coronárias intramurais demonstraram redução do lúmen e espessamento das paredes, proeminente nas áreas de maior fibrose. Existe uma associação entre fibrose e o processo de reparo secundário à morte celular, possivelmente resultante de isquemia por anormalidades na microvasculatura.¹¹² Habitualmente, ao exame macroscópico observa-se aumento marcado na massa miocárdica com cavidade ventricular pequena, podendo haver obliteração sistólica.¹¹³⁻¹¹⁶ O comprometimento cardíaco é global, não sendo limitado ao ventrículo esquerdo, e podem ser observados graus variados de hipertrofia ventricular direita.¹¹⁰ O átrio esquerdo é dilatado e freqüentemente hipertrofiado, refletindo elevada resistência ao enchimento do ventrículo esquerdo causada por disfunção diastólica e regurgitação atrioventricular.¹¹⁰

A prevalência de hipertrofia miocárdica nos fetos de mães diabéticas varia de 10 a 35%, mas, até pouco tempo, essa condição era ignorada.^{79,117,118}

O ecocardiograma é o método semiológico mais sensível e específico para o diagnóstico de hipertrofia miocárdica e exerce um papel importante no acompanhamento da evolução da mesma durante o tratamento.

A detecção da hipertrofia tem sido baseada nas medidas das espessuras diastólicas do septo (SIV) e parede posterior (PP), das dimensões da cavidade ventricular esquerda, estimativa da sua massa e do estresse sistólico final parietal, que podem ser obtidas pelo modo bidimensional ou pelo modo M.

Em 1943 Miller e Wilson foram alguns dos primeiros autores a descrever a macrosomia, a hipertrofia e a hiperplasia das ilhotas de Langerhans em filhos de mães diabéticas.¹¹⁹

A hipertrofia miocárdica fetal geralmente é benigna e transitória, podendo ser encontrada em até 35% dos fetos de mães diabéticas.¹⁰¹ Estudos dos corações destes recém-nascidos demonstraram uma desorganização das miofibrilas, semelhantes à observada na miocardiopatia hipertrófica do adulto.^{93,120}

A hipertrofia miocárdica fetal é atualmente diagnosticada pela medida da espessura do septo interventricular, no final da diástole ao modo M ou bidimensional, superior a 02 (dois) desvios-padrão em relação à idade gestacional ou maior do que 05 (cinco) mm (independente da idade gestacional) uma vez que este valor é superior a 02 (dois) desvios-padrão até o final da gestação.^{104,270} A espessura do septo e das paredes dos ventrículos direito e esquerdo aumentam com o avançar da gestação, independentemente da presença ou não de diabetes mellitus materno.^{104,119,129,199}

Ao ecocardiograma, pode-se diagnosticar hipertrofia miocárdica envolvendo a parede posterior do ventrículo direito e esquerdo, mas a hipertrofia septal costuma ser mais acentuada. A presença de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo, que é rara durante a vida fetal, revela as formas obstrutivas da doença.

A fisiopatologia da alteração hipertrófica septal ainda não foi completamente esclarecida. Sabe-se que, durante a vida fetal, há um espessamento do septo interventricular, que regride ainda durante a vida intra-uterina, próximo ao período de nascimento. Acredita-se que nos filhos de mães diabéticas possa ocorrer um retardo neste mecanismo, podendo a hipertrofia septal perdurar até o terceiro mês de vida, sendo este fenômeno conhecido como hipertrofia miocárdica transitória.¹⁰⁴

A hiperinsulinemia fetal leva a hiperplasia e hipertrofia das células miocárdicas, pelo aumento da síntese de proteínas e gorduras.¹⁰¹ O septo interventricular fetal seria particularmente rico em receptores de insulina, o que justificaria a hipertrofia mais acentuada neste nível, secundária a hiperplasia e hipertrofia de células miocárdicas.¹⁰³

Nos fetos, a insulina parece atuar como hormônio anabólico. As modificações microscópicas incluem hipertrofia e hiperplasia das miofibrilas, com interrupção da distribuição

dessas no interior das células musculares. O aumento da espessura das paredes ocasiona aumento da função sistólica, mas como a complacência é inversamente proporcional à hipertrofia das paredes, leva a uma redução no enchimento.¹¹⁹

Acredita-se que exista um diferente grau na sensibilidade do miocárdio fetal, que acelera seu crescimento. Essa hipótese foi demonstrada por Thorsson e Hintz, em 1977,¹²¹ que mostraram redução no número e na afinidade dos receptores de insulina nos fetos, quando comparados com adultos.

Existem outros mecanismos fisiopatológicos que tentam explicar as alterações freqüentes nos fetos de gestantes diabéticas: hiperglicemia, hipoglicemia, inadequada demanda de oxigênio placentário e efeitos teratógenos das cetonas.¹³⁰ As principais malformações em filhos de mães diabéticas são as anomalias cardíacas.¹³¹

Estudos prévios já demonstraram a associação de hiperinsulinismo fetal com hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas.^{100,101,104} Não existe, porém, consenso na literatura sobre a importância do controle adequado da glicemia para o desenvolvimento da hipertrofia miocárdica em conceptos de mães diabéticas.¹³²⁻¹³⁶ À luz dos conhecimentos atuais, o que parece certo é que o controle glicêmico rigoroso reduz a severidade dos sintomas no período neonatal.¹³⁷

As características peculiares da circulação fetal influenciam a função cardíaca global e sua avaliação.¹⁷⁰ A avaliação da função sistólica no feto é obviamente importante, mas não se reveste da mesma complexidade que a da função diastólica. Já a exata contribuição da função diastólica na morbidade e mortalidade de muitas patologias não foi ainda determinada, e não se dispõe de um método que avalie de forma abrangente e absolutamente precisa a função diastólica.¹⁷⁰

1.3 FUNÇÃO DIASTÓLICA

A diástole constitui-se de uma seqüência de eventos complexos e inter-relacionados, em que vários fatores contribuem.²⁵⁹ Do ponto de vista clínico, a diástole compreende o período de tempo entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas

atrioventriculares. Tradicionalmente, o período diastólico tem sido dividido em quatro fases :
138,264

1. **Relaxamento isovolumétrico:** período entre o fechamento da valva semilunar e a abertura da valva atrioventricular. Nesta fase não há entrada de fluxo e o volume ventricular permanece inalterado.

2. **Fase de enchimento rápido:** com a abertura da valva atrioventricular inicia-se o enchimento ventricular; a velocidade do fluxo atrioventricular apresenta uma aceleração precoce até atingir um pico. A velocidade do fluxo nesta fase esta relacionada diretamente ao processo de relaxamento ventricular.

3. **Fase de enchimento lento:** quando o ventrículo atinge determinado volume e pressão, a velocidade do fluxo começa a diminuir. A quantificação dessa diminuição de velocidade de enchimento é estabelecida pelo chamado tempo de desaceleração. A complacência ventricular é o grande determinante da velocidade do fluxo nesta fase.

4. **Contração atrial:** no final da diástole, a contração atrial é responsável pelo enchimento ventricular tardio. Em condições normais, 20-25% do fluxo atrioventricular ocorre nessa fase.

Mecanismos reguladores da distensibilidade ventricular promovem uma função diastólica apropriada ao feto, associando a disfunção diastólica como causa primária da letalidade embrionária.¹³⁸

Walker e Tombe¹³⁸ referiram que, durante a gestação, o débito cardíaco fetal é mantido constante, mesmo sob regime de baixa pressão. Para garantir essa constância, Opitz et al. e Lahmers et al.,^{147,148} observaram que estratégias mecânicas e complementos bioquímicos são identificados de maneira distinta em relação aos adultos. Eles traçam paralelos para a elucidação dessas estratégias com base na biologia molecular, correlacionando proteínas gigantes isofórmicas específicas, denominadas conectinas, presentes em todo o processo cardiogênico. O padrão encontrado em ambos os estudos confirma a presença de sarcômeros mais complacentes no coração fetal do que no pós-natal. Estes sarcômeros encontram-se, em grande parte, sob a expressão das conectinas. Alterações na expressão das conectinas poderão ser impactantes no comportamento diastólico do miocárdio em desenvolvimento.¹⁴⁹

A compressão extracardíaca, imposta pelos órgãos que circundam o coração fetal, reduz, de forma determinante, a reserva funcional do miocárdio e afeta, de maneira crucial, o processo de relaxamento. Situações como *ectopia cordis* demonstram um aumento do volume sistólico por alongamento da fase diastólica.¹⁵⁰

Miyague et al.¹⁵¹ demonstraram que a distensibilidade limitada do coração fetal não é apenas decorrente de fatores intrínsecos cardíacos mas, também, de constrição externa exercida pelos órgãos intracardíacos. Eles compararam o fluxo mitral fetal às condições de tamponamento ou cardiomiopatia restritiva encontradas na vida pós-natal. Identificaram significativo aumento da complacência ventricular durante os movimentos respiratórios fetais.

A rigidez é o maior determinante da função diastólica nas fases finais do enchimento e significa o inverso da complacência, ou a resistência que o músculo cardíaco oferece ao se distender. Aumenta em processos patológicos, geralmente crônicos, os quais alteram a relação volume/massa e a geometria ventricular, como hipertrofia, cicatrizes ou infiltração miocárdica.^{134,152,153} É determinada pelo aumento de pressão necessária para infundir determinado volume (dP/dV),¹⁵⁴ porém, na sobrecarga volumétrica cronicamente compensada, sem hipertrofia ou fibrose, a complacência pode ser maior do que o normal.^{152,155}

A curva pressão-volume é determinada por uma interação complexa de fatores, incluindo propriedades ativas ou dependentes de energia, como o relaxamento miocárdico; passivas, como rigidez miocárdica, alterações na geometria cardíaca (tamanho e forma) e no espessamento das paredes; dinâmicas, que são menos importantes, como engurgitamento da circulação coronariana, restrição pericárdica, pressão de contato cardíaco-pulmonar, interação mecânica entre os ventrículos e propriedades viscoelásticas.¹⁵⁶ O pericárdio é importante na dilatação ventricular, apresentando mínimo efeito em condições normais.¹⁵⁷

É pertinente o questionamento de quais os fatores e quando agem durante a diástole. Inicialmente, são importantes o ritmo do relaxamento e a sucção diastólica e, posteriormente, a interação ventricular modulada pelo pericárdio e a extensão do relaxamento. A última é o estágio final que determina o comprimento ou o volume de equilíbrio.¹⁵⁷ Algumas drogas, especialmente agentes vasodilatadores e vasoconstritores, interferem nas condições de carga. A pressão sangüínea e o débito cardíaco caem na ventilação mecânica positiva, independentemente de alterações na contratilidade miocárdica e no efeito neuro-humoral.^{156,157}

O conceito original da relação pressão-volume é determinado pelo balanço entre a força de expansão e a elasticidade que resiste à expansão.¹⁵⁶ De acordo com a Lei de Laplace, a tensão aumenta diretamente com a pressão interna e o raio, diminuindo inversamente com a espessura. O músculo torna-se rígido à medida que se expande, necessitando aumento de força para um incremento na dimensão. O ventrículo esquerdo dilata-se quando submetido a sobrecarga crônica de pressão ou volume, e a hipertrofia ajuda a manter a função sistólica. A hipertrofia secundária à sobrecarga pressórica e à cardiomiopatia hipertrófica reduz o relaxamento e o enchimento ventricular.¹⁵⁷ Uma cavidade pequena e de parede espessa é menos distensível, interferindo na relação massa/volume. Portanto, a redução da hipertrofia pode melhorar a função diastólica.

O registro dos fluxos intracardíacos do feto e a interpretação dos achados obtidos apresentam características e dificuldades adicionais inerentes à condição fetal. Além disso, a interpretação dos achados *Doppler*-ecocardiográficos é particularmente complexa no feto, pois estes dados não podem ser correlacionados com medidas de pressão e volume obtidas simultaneamente.¹³⁹

1.4 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

A disfunção diastólica pode existir com fração de ejeção normal ou alterada, sendo definida como inabilidade de enchimento ventricular direito ou esquerdo, durante o repouso ou o exercício, para um volume diastólico final normal, sem aumento na pressão diastólica atrial, ou como falência em aumentar o débito cardíaco durante o exercício.^{221,225,237,238}

A disfunção diastólica tem sido associada com marcado aumento da morbidade e da mortalidade e pode ser vista como precursora de insuficiência cardíaca.^{240,241} A diferença entre disfunção e insuficiência cardíaca diastólica está no fato de que a primeira determina uma alteração mecânica que pode ocorrer na presença ou ausência da síndrome clínica de insuficiência cardíaca.²⁴³

Insuficiência cardíaca é o estado fisiopatológico em que uma anormalidade cardíaca causa falência do coração em suprir a demanda metabólica, ou realiza-se com uma pressão de enchimento elevada.^{243,244} A redução do volume diastólico final e, conseqüentemente, do sistólico, causa os sintomas de congestão pulmonar.²⁴⁶ Atualmente a disfunção diastólica é

reconhecida como um mecanismo da insuficiência cardíaca em diferentes tipos de cardiopatias, podendo preceder a disfunção sistólica.^{246,254} Em aproximadamente metade dos adultos com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada, o quadro é determinado por anormalidades predominantemente na função diastólica, comuns virtualmente em todas as formas de insuficiência cardíaca.^{231,247,248} Apesar disso, os mecanismos subjacentes, seu papel na expressão fenotípica e o valor dos objetivos terapêuticos necessitam ser estudados adequadamente.²⁴⁹

Durante a vida fetal, a disfunção diastólica está associada com hipertrofia miocárdica, compressão extracardíaca (derrame pericárdico ou pleural), retardo do crescimento intra-uterino, bloqueio atrioventricular e alteração da pós-carga, como ocorre na constrição prematura do ducto arterioso.

O ventrículo que apresenta hipertrofia patológica demonstra dificuldade em relaxar completamente, elevando a pressão de enchimento. Nos estágios iniciais, a diminuição no relaxamento é leve, sem aumento da pressão atrial ou sintomatologia. É evidenciada por diminuição ou atrasos do ritmo e volume de enchimento diastólico precoce e aumento compensatório da contração atrial. Posteriormente, com o aumento significativo da rigidez e da pressão diastólica final, os pacientes tornam-se sintomáticos.^{204,242,245,258}

Segundo Tsyvian e cols.,¹⁵⁹ além da hipertrofia miocárdica nos fetos de mães diabéticas, há alteração do enchimento ventricular esquerdo, entre 20 e 36 semanas de gestação. O enchimento ventricular esquerdo é dependente da diástole miocárdica e é modificado por diversos fatores, verificando-se influência da deterioração da força ativa da pós-carga e da complacência da parede ventricular. A razão entre o enchimento ventricular precoce (E) e o tardio (A), ao nível das válvulas mitral e tricúspide (razão E/A), medida pelo eocardiograma, é usada para estabelecer a contribuição da contração atrial para o fluxo transmitral total. Como já mencionado, estes índices têm sido as principais medidas indiretas da função diastólica. Rizzo e cols.²⁶⁹ demonstraram diminuição da função diastólica nos fetos de mães diabéticas expressa por essa razão. Uma complacência ventricular reduzida em fetos de mães diabéticas poderia ser secundária a um espessamento de parede ou a outros fatores, como alterações metabólicas do ambiente uterino associado a mudanças qualitativas do colágeno (aumento do colágeno fluorescente no miocárdio).²⁶⁹ A maior velocidade da onda E nas valvas mitral e

tricúspide no grupo de fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica encontrada no presente trabalho poderia refletir um padrão de relaxamento alterado. Tsyvian e cols,²⁶⁸ em um estudo com fetos de mães diabéticas insulino-dependentes, demonstraram, através da razão E/A, diminuição na função diastólica destes fetos¹². Macklon e cols.²⁵³ pesquisando a função cardíaca dos fetos de mães diabéticas entre 18 e 20 semanas, não encontraram diferenças em relação ao grupo controle, ao contrário de estudos prévios que descreveram a diminuição da razão E/A nas valvas atrioventriculares e altos valores de velocidade de pico nas vias de saída entre 20 e 36 semanas de gestação. Esses achados podem simplesmente refletir a fase precoce em que esses fetos foram examinados, indicando que as mudanças funcionais se tornam evidentes tardiamente nas gestações com a influência do diabetes, ou sugerir que a análise dos fluxos atrioventriculares possa não ser suficientemente sensível para avaliar a função diastólica.

A disfunção diastólica pode preceder a sistólica, com implicações no tratamento precoce. Apesar dos índices de função diastólica apresentarem limitações e terem sido válidos em adultos, demonstraram boa correlação com os obtidos por cateterismo cardíaco²⁰⁶ e reprodutibilidades inter e intra-observador satisfatórias.^{235, 263} São úteis para o diagnóstico e avaliação das intervenções terapêuticas.^{264, 265} Entretanto, a exata contribuição da disfunção diastólica na morbidade e na mortalidade ainda não foi determinada, e não se dispõe de um método que avalie toda a complexidade dos múltiplos e relacionados processos que contribuem para a diástole, sugerindo-se que o estudo com várias técnicas complementares seja mais adequado.^{175,196,263}

1.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DISTÓLICA FETAL

A disfunção diastólica é freqüente em diversas cardiopatias, e como já mencionado, muitas vezes precede a disfunção sistólica ventricular esquerda,¹⁴⁰ estando relacionada com a presença de anormalidades no enchimento dos ventrículos, e podendo ocorrer no ventrículo esquerdo, no direito e em ambos os ventrículos.

Apesar das limitações de um método não-invasivo e das dificuldades técnicas próprias à condição intra-uterina, os índices que utilizam a análise dos fluxos atrioventriculares, para

avaliar a função diastólica através da *Doppler*-ecocardiografia, têm sido empregados para estudar o enchimento ventricular em fetos com potenciais alterações da fisiologia cardiovascular.^{142,158,159,267}

A circulação fetal tem características únicas, que tornam insuficientes os métodos tradicionais de avaliação da diástole ventricular utilizados na vida pós-natal, em qualquer idade.

A função diastólica (diástole do grego significa expansão do miocárdio) dos dois ventrículos é absolutamente interdependente, sendo o grande elo em comum o forame oval.

¹⁶⁰ São elementos fundamentais para a função diastólica do ventrículo esquerdo: o retorno venoso pela veia cava inferior, já que 1/3 do fluxo neste vaso, corresponde à coluna de sangue mais oxigenado que vem do ducto venoso, atinge as cavidades esquerdas através do forame oval; o tamanho do forame oval; o fluxo venoso pulmonar, que é muito menor do que na vida pós-natal, devido à grande resistência vascular pulmonar, mas que pode chegar a 20% do débito cardíaco; e a função diastólica do ventrículo direito, já que qualquer interferência no enchimento ventricular direito irá refletir-se em maior pré-carga para o ventrículo esquerdo. Por outro lado, os componentes importantes da função diastólica do ventrículo direito são: o fluxo da porção cefálica do feto, através da veia cava superior; o fluxo da veia cava inferior que não foi direcionado para o forame oval; o tamanho do forame oval; e de forma muito significativa, a função diastólica ventricular esquerda, pois qualquer situação que interfira no enchimento do ventrículo esquerdo ou que aumente a pressão atrial esquerda, diminuirá o fluxo inter-atrial pelo forame oval.¹⁶⁰

Um grande número de situações estritamente cardiológicas poderão ser melhor equacionados, tanto do ponto de vista propedêutico como de manejo pré e pós-natal imediato, se a função diastólica do ventrículo direito estiver adequadamente estabelecida pela análise dos fluxos venosos.

Apesar da circulação fetal apresentar características únicas, há poucos trabalhos avaliando a função diastólica durante esse período, e a maioria analisa o *Doppler* das valvas atrioventriculares.¹⁴¹⁻¹⁴⁶

No que se refere à avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, estão sendo estudados métodos alternativos. Zielinsky e colaboradores desenvolveram ampla linha de pesquisa nesse campo, apresentando parâmetros alternativos para a avaliação

ecocardiográfica da função diastólica fetal e determinando sua utilidade e sua viabilidade.^{161-175,266} Foram utilizados como modelo de complacência alterada os fetos de mães diabéticas, e de aumento da complacência, os movimentos respiratórios em fetos de mães sem anormalidades.

1.5.1 Estudo do septum primum

O forame oval direciona o fluxo sanguíneo com maior concentração de oxigênio para o átrio esquerdo, funcionando como um elo entre os dois ventrículos e determinando sua interdependência funcional^{171,176-177}. O volume que cruza o forame oval corresponde a um terço do débito cardíaco até o segundo trimestre e a um quinto no terceiro trimestre. O *septum primum* serve como uma válvula^{178,179}: fecha o forame oval durante a contração atrial e, na diástole, ao protuir para o átrio esquerdo, permite a passagem de fluxo da direita para a esquerda, devido à diferença de pressão, subsequente à elevada resistência vascular pulmonar. No exame ecocardiográfico fetal, a protrusão do *septum primum* é utilizada como referência para identificar o átrio esquerdo¹⁶⁹.

O índice de excursão (IE) do *septum primum* foi criado para avaliar a relação entre sua excursão máxima para a cavidade atrial (A) e o diâmetro do átrio esquerdo (B)(321) ($IE=A/B$). As medidas são realizadas no corte de quatro câmaras ao ecocardiograma, no final da diástole. (Figura I)

Figura I

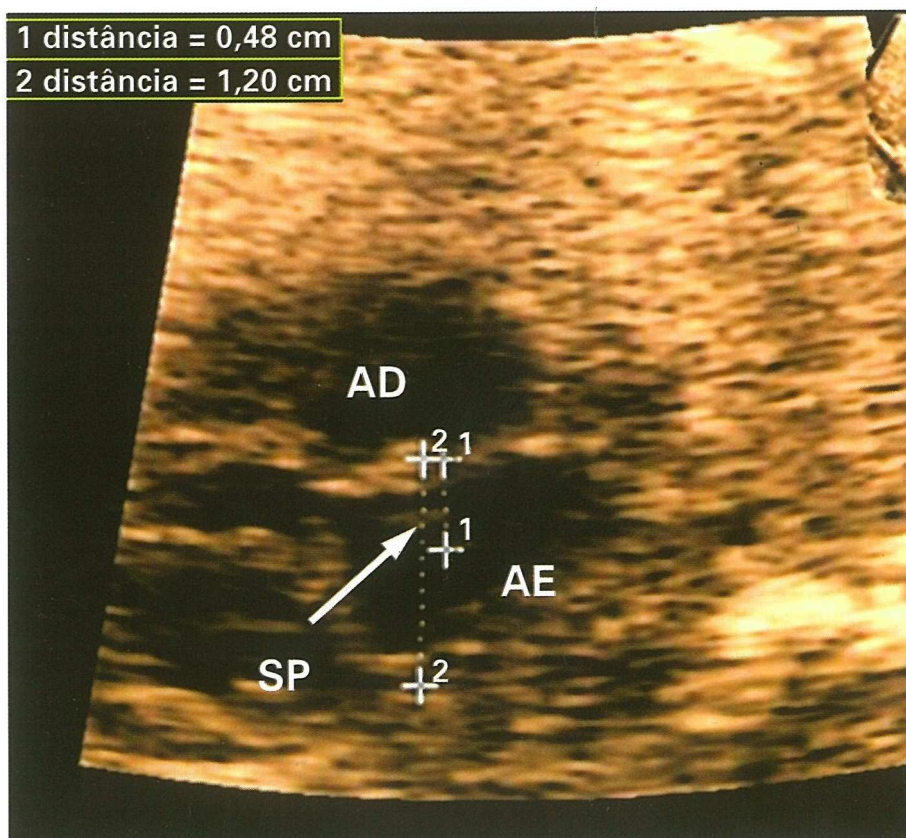


Figura I. Exemplo de excursão do *septum primum*. Fonte: In: Zielinsky P. Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202

Previamente, já havia sido determinada a relação entre a redundância do *septum primum* e a gênese de arritmias durante a vida fetal^{180,181}. Posteriormente, foi estudada a mobilidade do *septum primum* em fetos normais¹⁷⁰ e a sua relação com o diâmetro do forame oval¹⁷¹, sendo demonstrado que a excursão do *septum primum* independe do grau de abertura do forame oval. A avaliação ecocardiográfica foi complementada pelo estudo de fetos formolizados, sendo descritas observações morfológicas sobre o septo interatrial e comparadas as medidas do diâmetro do forame oval com a excursão do *septum primum*.¹⁶⁸ (Tabela 4)

TABELA 4

Idade gestacional presumida em semanas	DFO (mm)	ESP(mm)
28	3,5	2,8
28	3,1	2,9
28	3,5	3,1
34	3,5	4,0
34	3,3	4,5
34	3,5	4,9
34	3,5	5,0
36	3,3	6,0
36	3,5	8,0
36	4,5	9,0

Fonte: Amaral e colaboradores. Arq Bras cardiol 2007;88:559-564 ¹⁶⁸

Tab 4. Medidas do diâmetro do forame oval comparado com a excursão do septum primum. DFO: diâmetro do forame oval; ESP: excursão do *septum primum*.

Identificaram-se fibras musculares no *septum primum*, sugerindo que sua mobilidade possa apresentar um caráter ativo e influenciar o fluxo através do forame oval ¹⁶⁸.

Em fetos normais, devido à energia cinética do fluxo proveniente do ducto venoso, a membrana do forame oval desloca-se para a cavidade atrial esquerda. No final da sístole atrial, retorna em direção ao septo inter-atrial, fazendo com que o fluxo cesse, ou havendo um jato trivial da esquerda para a direita. Durante os movimentos respiratórios, a complacência é maior do que em apnéia, aumentando o deslocamento do *septum primum* por redução da pressão na cavidade atrial esquerda¹⁸². Ao reconhecer que o forame oval funciona como uma comunicação esquerda e direita, e que a mobilidade do *septum primum* pode refletir as modificações na pressão atrial esquerda, sugere-se que as alterações na complacência ou no relaxamento ventricular esquerdo devem interferir na sua mobilidade¹⁷⁰.

Assim levantou-se a hipótese de que as situações que facilitam o enchimento ventricular devem aumentar o deslocamento do *septum primum* na diástole. Analogamente, as situações que dificultam o enchimento ventricular elevam a pressão atrial esquerda e devem diminuir esse deslocamento^{162,166,167,172}. Foram examinados fetos normais em apnéia e durante os movimentos respiratórios, o índice de excursão do *septum primum* aumentou significativamente durante a respiração¹⁷². Posteriormente, comparando três grupos de fetos, observou-se que, o índice de excursão do *septum primum* foi menor nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal, em relação aos sem essa alteração e, aos fetos de mães sem diabetes. Foi demonstrada correlação inversa significativa entre a espessura septal e o índice de excursão do *septum primum*¹⁶⁷.

1.5.2 Fluxo no forame oval e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas

O padrão de fluxo normal no forame oval apresenta um pico máximo na sístole e outro na diástole, durante a fase de enchimento atrial passivo, diminuindo até se tornar reverso na contração atrial^{183,184}. Qualquer modificação no enchimento ventricular esquerdo, aumentando a pressão atrial esquerda e sobrecarregando o coração direito em termos de volume e pressão, poderá interferir nesse fluxo, com conseqüente alteração no índice de pulsatilidade¹⁴⁵. O forame oval age anatômica e funcionalmente como um vaso, sendo possível documentar as alterações no seu fluxo pelo índice de pulsatilidade, conforme quadro II:

Quadro II

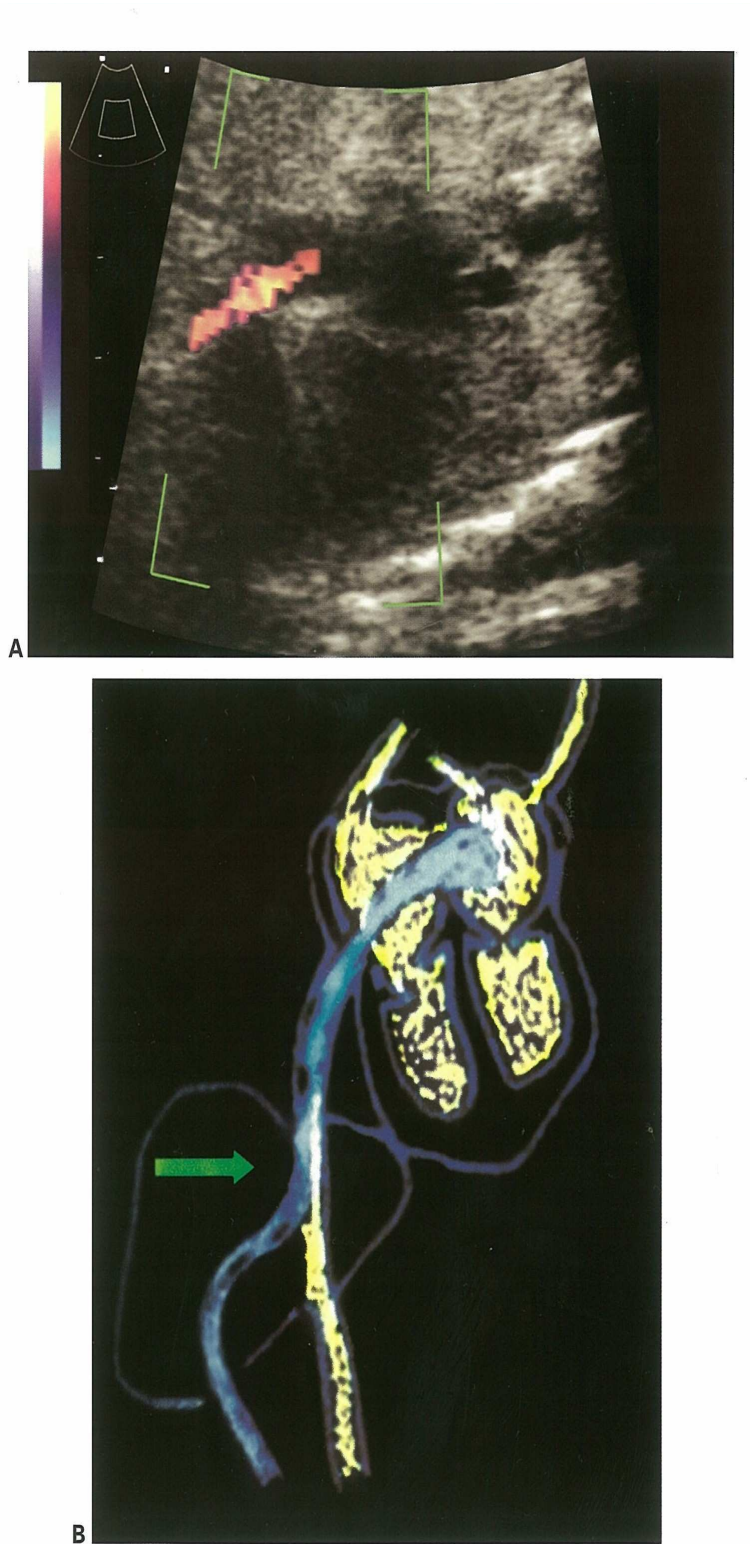
$$\text{Índice de Pulsatilidade} = \frac{\text{velocidade sistólica} - \text{velocidade pré-sistólica}}{\text{velocidade média}}$$

Observou-se que o índice de pulsatilidade do forame oval é significativamente maior em fetos de diabéticas com hipertrofia miocárdica, do que nos sem hipertrofia e nos do grupo controle, sugerindo que a diferença seja secundária à diminuição na complacência ventricular esquerda ¹⁷³. Quando as ondas foram comparadas entre os três grupos, somente a velocidade pré-sistólica apresentou comportamento diferente, sendo mais negativa no grupo com hipertrofia. Esse achado confirma a idéia de que, na diástole tardia, durante a contração atrial, está o reflexo da diminuição da complacência ventricular. O estudo é complementar ao anterior, uma vez que parece lógico supor que um decréscimo na mobilidade do *septum primum* possa interferir no fluxo através do forame oval, aumentando a impedância e, assim, o índice de pulsatilidade ¹⁷³.

1.5.3 Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas

O fluxo no ducto venoso é influenciado pela função diastólica, já que, ao chegar às cavidades esquerdas, através do forame oval, reflete o relaxamento e a complacência ventricular ^{184,185-190}. Este fluxo apresenta papel fundamental na hemodinâmica fetal e sua análise foi objeto de estudo em diversas situações patológicas ^{186,191-195}. A sua avaliação pode ser utilizada como um marcador de sofrimento fetal, especialmente no retardo do crescimento intra-uterino por disfunção placentária. ¹⁹⁴ Normalmente é trifásico e anterógrado, sendo anormal o fluxo reverso ou ausente na contração atrial. (Figura II)

Figura II



O

índice de pulsatilidade do ducto venoso pode ser calculado pela *Doppler*-ecocardiografia conforme quadro III.

Quadro III

$$\text{Índice de Pulsatilidade} = \frac{\text{velocidade sistólica} - \text{velocidade pré-sistólica}}{\text{velocidade média}}$$

Este índice representa a impedância sofrida durante o ciclo cardíaco e é influenciado pela capacidade de enchimento ventricular, podendo ser um parâmetro sensível para a avaliação da função diastólica fetal. Observou-se que o índice de pulsatilidade foi significativamente maior nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica, do que nos sem essa alteração, e do que nos do grupo controle.¹⁹⁶

1.5.4 Fluxo nas veias pulmonares e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas

O fluxo venoso pulmonar reflete as alterações físicas na pressão do átrio esquerdo e os eventos relaxamento e enchimento atrial esquerdo. O posicionamento correto é importante, especialmente no feto, uma vez que a pulsatilidade venosa pulmonar diminui dos pulmões para o coração, inversamente relacionada com o diâmetro venoso pulmonar¹⁷⁴

O volume do fluxo nas veias pulmonares é baixo ao longo do ciclo cardíaco, observando-se ondas anterógradas sistólica e diastólica, com pequeno fluxo reverso durante a contração atrial, o que não ocorre no feto.^{163,197,198} O fluxo sistólico reflete a função de reservatório atrial, inicialmente está associado com o relaxamento atrial e a diferença de pressão com as veias pulmonares e, posteriormente, com a contração ventricular, devido ao movimento do anel mitral para o ápice, aumentando a área do átrio e reduzindo sua pressão;^{197,199,200} o fluxo diastólico reflete a função de conduto, no enchimento ventricular rápido, quando a pressão do átrio esquerdo cai abaixo da pressão venosa pulmonar aumentando o retorno venoso, subseqüentemente ao enchimento do átrio e do ventrículo, o fluxo persiste por alargamento atrial; o fluxo retrógrado depende de pressão ventricular esquerda (pós-carga atrial), volume atrial, complacência do leito venoso pulmonar (pré-carga atrial), e especialmente da contratilidade atrial esquerda e sua pressão antes da contração.¹⁹⁷

Em adultos, caso o relaxamento ventricular esteja alterado, o ritmo de declínio da pressão e do enchimento do átrio esquerdo reduz-se, aumentando a relação sístole/diástole. No padrão restritivo, quando a pressão atrial esquerda está elevada (>15 mmHg), o fluxo sistólico reduz-se para menos de 50% do diastólico, provavelmente por diminuição da distensibilidade atrial e aumento de pressão ou volume^{201,202}. Os aumentos de velocidade e duração do fluxo reverso sugerem que a pressão de enchimento ventricular esquerdo está aumentada e a complacência diminuída, com contratilidade atrial efetiva preservada. A relação com a complacência ventricular deve-se ao fato de que, durante a contração atrial, o conduto continua aberto.²⁰³ Um fluxo reverso que excede a duração da onda A mitral é preditor de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo > 15 mmHg(205).

Vários outros fatores influenciam, independentemente, o padrão de fluxo venoso pulmonar: regurgitação ou estenose mitral, regurgitação aórtica, ritmo cardíaco, função sistólica e doenças do pericárdio^{197,205-207}. Na ausência dessas alterações, pode prover uma estimativa da pressão atrial esquerda, sendo determinado por sua função.^{154,206,208} Apesar de ser menos comprometido pelas condições de carga e pelo estado contrátil do ventrículo esquerdo do que o *Doppler* mitral, o aumento agudo na pressão capilar pulmonar durante sobrecarga volumétrica está associado com aumentos na velocidade e na duração do fluxo reverso pulmonar.¹⁹⁷ Sua avaliação é útil para o diagnóstico precoce de anormalidades da função diastólica e a avaliação dos efeitos terapêuticos.²⁰⁹

O índice de pulsatilidade (IP) pode ser mais fidedigno do que os valores absolutos dos fluxos, sendo independente do ângulo de insonação.^{174,208} É calculado conforme o quadro IV.

Quadro IV

IP = velocidade máxima (sistólica ou diastólica) - velocidade mínima (pré-sistólica)

velocidade média

Esse índice reflete a impedância relativa ao fluxo anterógrado, com base na idéia de que, em um ventrículo menos complacente, a impedância aumenta. Observou-se que os fetos

de mães diabéticas apresentam um índice de pulsatilidade médio da veia pulmonar aumentado, sugerindo uma diminuição da complacência e aumento da pressão atrial esquerda.²¹⁰

1.5.5 Doppler tecidual no estudo da função diastólica ventricular em fetos de mães diabéticas

O *Doppler* tecidual é uma técnica recente, que permite avaliação das velocidades de contração e expansão do músculo miocárdico, em sístole e diástole.^{119,120,203,211} Nos fetos, a análise da função diastólica implica no estudo dos dois ventrículos, sendo o *Doppler* tecidual um parâmetro de análise não invasiva da função diastólica ventricular direita e esquerda.¹⁰⁴

Harada et al²¹² demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional nas velocidades miocárdicas das paredes ventricular direita e esquerda, assim como septal em fetos normais, através do *Doppler* tecidual, sendo característica a presença de onda A' maior do que a E'. Com a progressão da idade gestacional, ocorre a inversão deste padrão, condizente com as alterações observadas nos padrões de velocidades das valvas atrioventriculares utilizando o *Doppler* convencional.

Em outro estudo,¹⁷⁵ foi avaliada a função diastólica fetal através da técnica do *Doppler* tecidual, em fetos de mães diabéticas (com ou sem hipertrofia miocárdica), comparando com os achados em fetos de mães normais. Foi demonstrado que os valores das velocidades das ondas diastólicas E' e A' no nível do anel mitral posterior e anterior, assim como no nível do anel tricúspide, em fetos de mães diabéticas, são significativamente maiores que os obtidos em fetos de mães normais. Na análise da relação das velocidades miocárdicas da onda E mitral e tricúspide com a E' tecidual foi observado que os fetos de mães diabéticas apresentam medianas das relações E/E' mitral e tricúspide significativamente menores que os fetos controles. Estes achados são de importância para o diagnóstico de disfunção diastólica, principalmente, porque a análise *post hoc*, realizada neste estudo, demonstrou que as alterações na diástole de fetos de mães diabéticas, em comparação com os fetos de mães normais, não parecem depender da hipertrofia ventricular fetal. Foi também observado que, nas paredes ventriculares esquerda e direita, assim como no septo interventricular, as velocidades da onda E' são quase sempre menores do que as velocidades da onda A' e que as velocidades miocárdicas obtidas na parede ventricular direita e esquerda são quase sempre

maiores do que as observadas no septo interventricular, independentemente de serem na diástole inicial (E') ou final (A'). Este último fato já havia sido previamente demonstrado no estudo de Harada et al,²¹² em fetos de mães normais, sendo confirmado no presente estudo. A presença destas diferenças de velocidades, a depender do local em que se estuda o *Doppler* tecidual, também ocorre em fetos de mães diabéticas. Especula-se que este achado provavelmente esteja relacionado à fisiologia das fibras miocárdicas longitudinais. Pela diversidade de possibilidades, outros ainda estão ou poderão ser estudados.

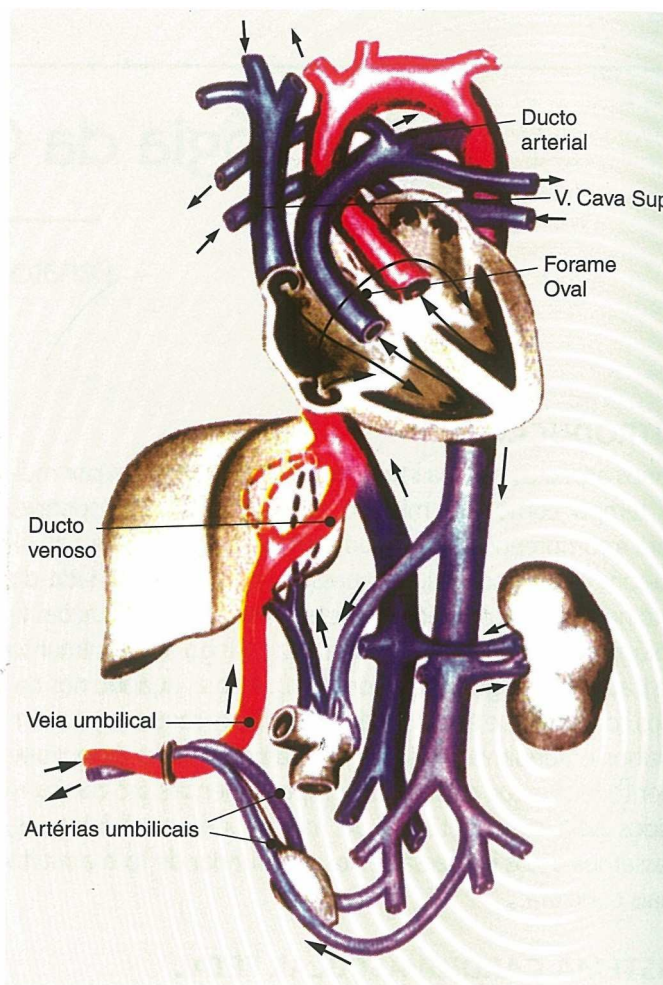
1.5.6 Encurtamento atrial esquerdo em fetos de mães diabéticas

Observou-se ainda, que a fração de encurtamento atrial esquerdo é menor em fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica do que nos sem hipertrofia, tanto de mães diabéticas quanto de mães sem diabetes.²⁷¹ Da mesma forma houve presença de correlação linear inversa significativa entre a fração de encurtamento atrial esquerdo e a espessura do septo interventricular

1.6 Circulação normal no feto

O sistema cardiovascular fetal é engenhosamente planejado para atender as necessidades pré-natais e permitir, ao nascimento, modificações que estabeleçam o padrão circulatório pós-natal²⁶⁵ A circulação fetal difere da extra-uterina tanto pela sua anatomia quanto por sua função. Sua função assemelha-se à do aparelho circulatório do adulto; é, porém, mais complexa, já que deve suprir as necessidades de um organismo em crescimento rápido num ambiente de hipóxia relativa (baixas concentrações arteriais de oxigênio), embora com altas taxas de fluxo sanguíneo.^{213, 265} (Figura III)

Figura III circulação fetal



Fonte In: Frajndlich R. Função Cardíaca Fetal. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.13-20

Uma boa respiração do recém-nascido depende das alterações circulatórias normais que ocorrem no nascimento.

Os pulmões fetais apresentam baixo fluxo, mantido à custa de uma elevada resistência vascular pulmonar devido principalmente a um importante estado de hipóxia. Nessas condições, é a placenta, com seus grandes lagos venosos, que funciona como uma fístula arteriovenosa com baixa resistência ao fluxo sanguíneo sistêmico.²¹²

Uma vez que a única conexão entre o feto e o meio externo dá-se na placenta, este órgão, multifuncional, faz às vezes de aparelho digestivo (suprimento de nutrientes), aparelho urinário (retirada dos produtos de degradação) e aparelho respiratório (trocas gasosas).²¹²

O feto não respira e, portanto, o sangue fetal não pode ser oxigenado nos pulmões e é a placenta o órgão que deve substituí-los para que o feto receba adequado suprimento de

sangue oxigenado.²¹² O sangue oxigenado retorna da placenta pela veia umbilical. Esta veia penetra no abdômen através do umbigo e se dirige para o fígado. No hilo hepático esta veia divide-se em dois ramos, o maior é alcançado pela veia porta e penetra no lobo direito onde se divide em dois ou três ramos; um maior para o lobo esquerdo e os outros menores para o lobo quadrado e o lobo caudado, e outro menor que continua cranialmente com o nome de ducto venoso, unindo-se à veia cava inferior.²⁶⁵ Cerca da metade do sangue proveniente da placenta passa através dos sinusóides hepáticos, enquanto o restante é desviado do fígado e segue pelo ducto venoso para a veia cava inferior.^{213,214}

O fluxo sanguíneo que passa pelo ducto venoso é regulado por um esfíncter próximo da veia umbilical, o qual impede a sobrecarga do coração quando o fluxo venoso é alto na veia umbilical.²¹⁵

Após um curto percurso na veia cava inferior, o sangue penetra no átrio direito do coração. Como a veia cava inferior também contém sangue desoxigenado oriundo dos membros inferiores, do abdômen e da pelve, o sangue que entra neste átrio, mesmo não sendo completamente saturado quanto o da veia umbilical, ainda é um sangue bem oxigenado.

A maior parte do sangue proveniente da veia cava inferior penetra no átrio esquerdo. O restante do sangue da veia cava inferior, cerca de 5 a 10%, mistura-se, no átrio direito, ao sangue proveniente da veia cava superior e torna-se, portanto, menos oxigenado. Este sangue é levado aos pulmões pelas artérias pulmonares e deles volta, sem ser oxigenado, ao átrio esquerdo. Uma parte do sangue, entretanto, é desviado para a aorta, antes de alcançar os pulmões através do ducto arterioso, que une artéria pulmonar esquerda à aorta. No átrio, o sangue proveniente do pulmão e do átrio esquerdo se misturam. Do átrio esquerdo, o sangue passa para o ventrículo esquerdo e, deste, para a aorta ascendente. As artérias do coração, cabeça, pescoço e membros superiores recebem sangue bem oxigenado. O fígado também recebe sangue bem oxigenado, oriundo da veia umbilical.

Cerca de 40 a 50% do sangue da aorta descendente passam pelas artérias umbilicais e retornam à placenta para re-oxigenação. O resto do sangue vai suprir as vísceras e a metade inferior do corpo.²¹⁶⁻²¹⁸

Estudos experimentais em fetos de ovelhas,²¹⁹ utilizando técnicas de ultra-som, demonstraram que um aumento na resistência ao fluxo sanguíneo placentário diminui

significativamente o fluxo através do istmo aórtico fetal. Além disso, o perfil de fluxo diastólico do istmo demonstrou estar alterado antes de qualquer modificação nas ondas de velocidades de fluxo da artéria umbilical. Baseados nestes dados, parece que a monitorização do perfil de velocidade de fluxo através do istmo aórtico poderia ser útil para uma rápida e eficiente determinação do balanço dinâmico da resistência vascular entre a parte superior e inferior do organismo do feto. Através do curso da gestação, entretanto, variações nos elementos dinâmicos como a predominância do ventrículo direito ou esquerdo, assim como a influência relativa da impedância vascular da placenta ou do cérebro, poderia teoricamente ser responsabilizada por variações fisiológicas do perfil do fluxo de sangue no istmo. Obviamente, interpretações de qualquer alteração patológica no fluxo de sangue através do istmo devem levar em conta essas alterações fisiológicas.

1.7 Istmo Aórtico

Durante a vida fetal, o ventrículo direito e o esquerdo perfundem a circulação sistêmica em paralelo. Em um feto sadio, o fluxo do ventrículo direito perfunde principalmente a área infradiafragmática, e somente uma pequena fração do total desse fluxo se dirige diretamente para a circulação pulmonar. O ventrículo esquerdo é responsável pela oferta de sangue a parte superior do corpo.²²⁰⁻²²² Na vida pós-natal, onde os ventrículos são dispostos em série, um ducto arterioso patente pode desviar o sangue para a circulação sistêmica ou para a circulação pulmonar, dependendo da resistência dos dois sistemas circulatórios. Na vida fetal, se o fluxo de sangue fosse através do arco pulmonar para o ducto arterioso, deveria ser considerado como um shunt direita – esquerda, levando sangue para fora dos pulmões, e, assim, os dois ventrículos teriam de ser considerados como dispostos em série, como na vida pós-natal. Segundo Fouron,²²⁴ a clássica descrição da organização ventricular em paralelo deveria ser considerada irracional.(figura IV)

Figura IV

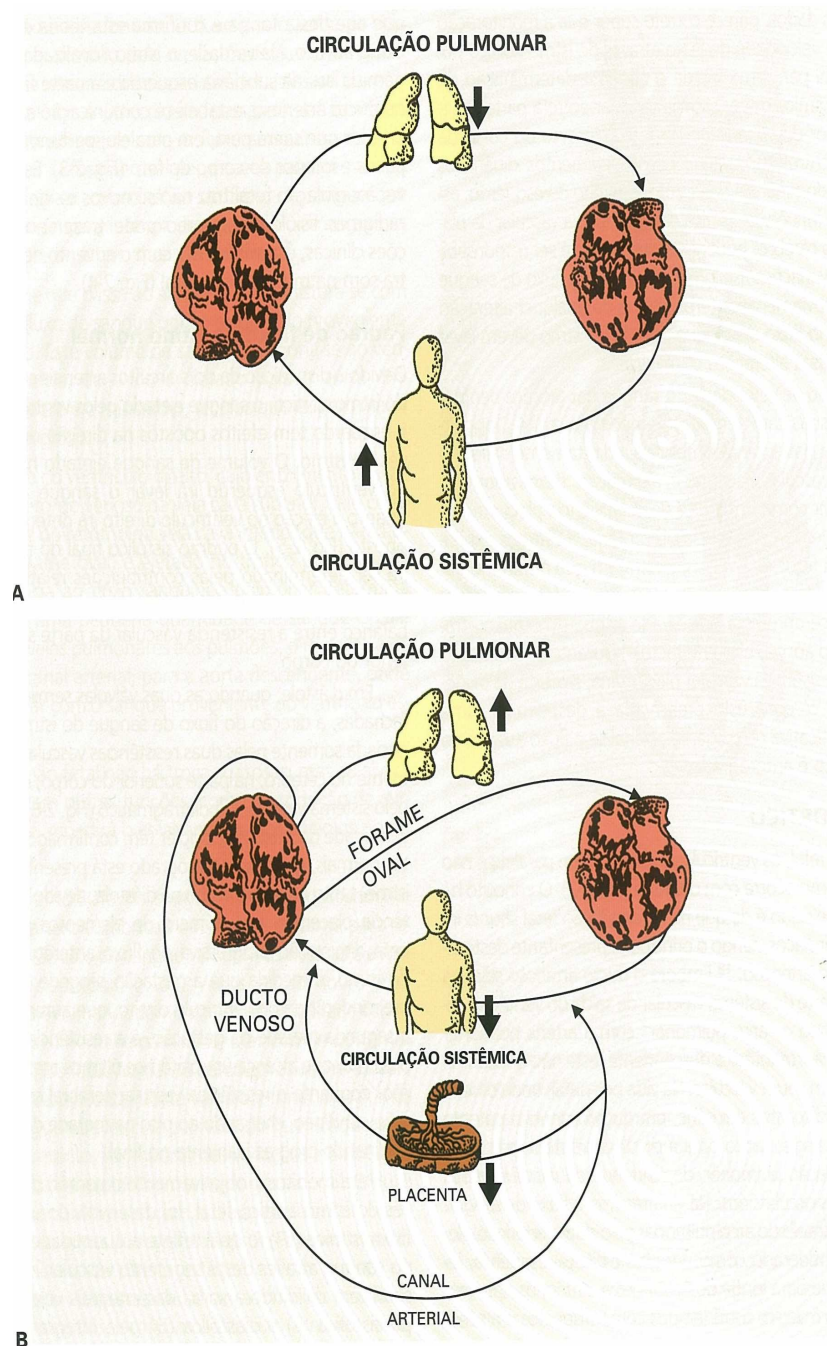


Figura IV. A. circulação em série. B. circulação em paralelo. Fonte In: Frajndlich R. Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.13-20.

No útero, o segmento vascular arterial que age desta forma é o *shunt* do istmo aórtico. Na verdade, o istmo, localizado entre a origem da artéria subclávia esquerda e a inserção do ducto arterioso na aorta, estabelece uma comunicação entre as duas artérias que saem para, em paralelo, perfundir a parte superior e inferior do corpo do feto.²²⁴ Devido à disposição de dois circuitos arteriais em cada lado do istmo aórtico, o sangue ejetado pelos ventrículos direito e esquerdo têm efeitos opostos na direção do fluxo através do istmo. O volume de sangue ejetado na contração do ventrículo esquerdo irá levar o sangue adiante, enquanto a ejeção do ventrículo direito irá determinar efeito oposto. O padrão sistólico final do fluxo ístmico irá ser determinado pelas contribuições relativas das ejeções dos ventrículos esquerdo e direito, assim como pelo balanço entre a resistência vascular da parte superior e inferior do corpo. Em diástole, quando as duas válvulas semilunares estão fechadas, a direção do fluxo de sangue do istmo será influenciada somente pelas duas resistências vasculares, especialmente no cérebro, na parte superior do corpo, e a placenta, no sistema vascular subdiafragmático. Estudos sistemáticos da velocidade do fluxo do istmo ao longo da gestação têm mostrado que, iniciando aproximadamente com 25 semanas, um pequeno fluxo reverso ocorre próximo do final da sístole, e aumenta constantemente com a progressão da gestação.^{223,225} Em fetos de ovelhas a termo, este fenômeno tem sido relacionado como causador de um atraso no início e tempo de aceleração longa da velocidade do fluxo no ducto arterioso, na junção istmo-ducto.

²²⁶ Os mesmos eventos dinâmicos podem ser observados nos fetos humanos.²²⁴ (Figura V)

Figura V

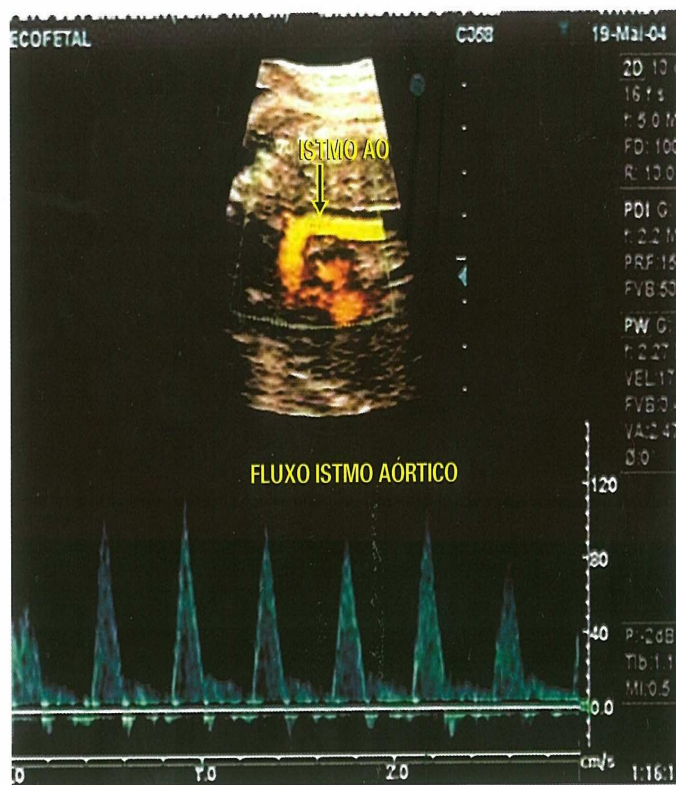


Figura V. Fluxo através do istmo aórtico. Pode se observar a emergência da artéria subclávia esquerda. Fonte In: Frajndlich R. Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.13-20

Para monitorar objetivamente o padrão de fluxo através do istmo aórtico, foi desenvolvido pelo grupo de Fouron e cols., em Montreal, um índice de fluxo ístmico (IFI), o qual reflete a quantidade e direção do sangue através deste segmento vascular.^{225,227} Este índice é obtido dividindo a soma da integral de velocidade do tempo sistólica e diastólica pela integral da velocidade do tempo sistólica: $IFI = (iS + iD) / iS$. Resultados com sinais positivos e negativos estão relacionados com valores de velocidades de fluxo , respectivamente, anterógrado e retrógrado. Os níveis normais de IFI foram publicados recentemente, após estudos experimentais^{228,229} e clínicos,^{230,231} mostrando que o padrão de velocidade de fluxo no istmo aórtico é um indicador válido das condições circulatórias cardíacas e periféricas durante a vida fetal. (Figura VI)

Figura VI. tipos de índice do fluxo ístmico

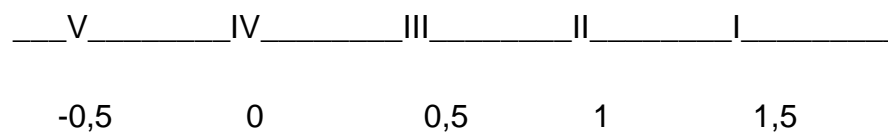


Fig VI. Ilustrações das cinco possibilidades de tipos de (I-V) do índice do fluxo ístmico. As ondas de fluxo de Doppler na figura, abaixo da linha, foram adquiridas de fetos com insuficiência circulatória placentária.

A disfunção ventricular individual irá sempre influenciar o fluxo do istmo fetal, e as mudanças observadas irá ser diferente, dependendo se o lado direito ou esquerdo está afetado.

A direção normal do *shunt* no istmo em direção à circulação pode ser alterada por uma condição anormal do feto envolvendo os ventrículos ou a circulação periférica.²²⁴

Na circulação cefálica (parte superior do corpo), uma fístula artério-venosa representa exemplo típico de um declínio anormal na impedância vascular associada com um importante aumento do fluxo. A investigação com *Doppler* dos fetos com fístula AV tem demonstrado a presença de fluxo diastólico reverso no istmo aórtico.²³² Uma dinâmica circulatória única é então estabelecida: o *shunt* ístmico de baixo para cima do corpo relaciona o rendimento do ventrículo esquerdo para perfundir a fístula, enquanto existe marcado aumento do retorno venoso para o ventrículo direito através da veia cava superior. Este padrão explica o aumento do fluxo através do arco pulmonar na vida pré-natal e a clássica hipertrofia ventricular direita observada no eletrocardiograma pós-natal.²²⁴ Em uma disfunção ventricular esquerda crítica, um fluxo diastólico anterógrado é ainda encontrado no istmo aórtico dos fetos com fístula cerebral AV desde que sua impedância vascular placentar seja normal. O mesmo padrão de fluxo tem sido achado na fístula aorto-atrial.²²³ Pode ser especulado que associação de anastomoses criadas tanto pela fístula como pelo *shunt* ístmico diastólico normal próximo à placenta deve causar uma marcada queda na pressão diastólica sistêmica. A queda da

pressão de perfusão diastólica poderia ter, entre outras conseqüências, efeitos deletérios sobre o fluxo e a função do sangue placentar.²²⁴

Na circulação sub-diafragmática (porção inferior do corpo), o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) devido à insuficiência circulatória placentária é uma das condições mais freqüentes, onde alterações da impedância vascular causam maiores mudanças no *shunt* ístmico. Nessas condições, a resistência placentária, que é normalmente a mais baixa de toda a circulação fetal, aumenta. Somente isto poderia ser responsabilizado por no mínimo um aumento no fluxo anterógrado diastólico ístmico, ou em casos mais severos, a um fluxo reverso através do istmo. Outro grande elemento na organização hemodinâmica dos fetos com CIUR é a redução do oxigênio liberado. Investigações experimentais^{219,233} e clínicas²³⁴⁻²³⁶ têm demonstrado que a insuficiência circulatória placentária causa hipoxemia fetal pela redução do fluxo de sangue umbilical. A hipoxemia, levando a uma vasodilatação cerebral, potencializa o efeito reverso da resistência placentária elevada na direção do fluxo do istmo. A hipoxemia arterial é também responsável pela vasoconstrição das artérias mesentéricas, renais e músculo-esqueléticas, favorecendo o aumento da impedância vascular na parte inferior do corpo.²²³ Atualmente, está bem estabelecido que, dependendo do grau de severidade do aumento da resistência vascular placentária, as ondas de velocidades do fluxo no *Doppler* da artéria umbilical irão mostrar diminuição, ausência ou reversão da velocidade diastólica.^{228,229} As mesmas mudanças nas velocidades diastólicas descritas na artéria umbilical também ocorrem no istmo.^{229,238} De forma mais interessante, foi demonstrado experimentalmente que o fluxo ístmico é influenciado pelo aumento da resistência do fluxo placentário em fetos de ovelhas, evidenciando uma forte correlação positiva entre o fluxo de sangue umbilical atual e a quantidade de sangue desviado através do istmo.²²⁹ No CIUR, conseqüentemente, a quantidade de fluxo através do istmo aórtico fetal e sua direção na diástole podem ser considerados como sendo um bom indicador de fluxo placentário.²²⁴

Um feto com crescimento restrito, que mantém o fluxo de sangue anterógrado através do istmo aórtico, restringe seu fluxo de sangue na circulação pulmonar e aumenta o volume de fluxo de sangue via forame oval com o objetivo de garantir uma grande quantidade de sangue oxigenado suprimindo a circulação coronariana e cerebral.²³⁸ Um feto com fluxo sanguíneo retrógrado no istmo aórtico é mal sucedido ao deslocar o volume da circulação pulmonar

através do ventrículo direito para a circulação sistêmica, e um aumento na pressão atrial esquerda pode levar a uma diminuição do volume do fluxo sanguíneo via forame oval.²³⁸ Conseqüentemente, mesmo na presença de uma pO₂ venosa umbilical semelhante, fetos com fluxo de sangue retrógrado são predispostos a hipoxemia cardíaca e cerebral, devido à diferença na saturação de oxigênio do sangue ejetado dos ventrículos direito e esquerdo em aproximadamente 10 – 12% . Além disso, estudos experimentais em humanos sugerem que os resultados do Doppler indiretamente indicam mudanças nos níveis de oxigênio cerebral ao nascimento.^{219,238-240} Agora, se a diminuição do oxigênio cerebral ao nascimento causa importante hipoxia tecidual e danos cerebrais ao cérebro fetal, é uma outra questão. Um pior desenvolvimento neurológico ao nascimento de um feto com crescimento restrito nascido com uma média de 33 semanas e com um perfil de fluxo de sangue anormal no istmo aórtico, entretanto, salienta a significância clínica desses achados^{239,241} Por outro lado, estudos prévios sugerem que outros importantes fatores podem influenciar no desfecho, uma vez que um número significativo de fetos que nascem em condições abaixo do normal tem mostrado resultados de *Doppler* através do istmo aórtico normais, realizado logo antes do parto.^{224,239,240,242-244}

Monitorando o padrão de fluxo através do istmo em fetos com CIUR, seria possível atuar na prevenção da seqüela pós-natal da lesão cerebral por falta de oxigênio no período pré-natal. É sabido que, a despeito da hipoxemia, o feto com CIUR pode ainda manter adequada oxigenação cerebral devido a muitos mecanismos adaptativos.²⁴⁵ O sistema de defesa contra hipóxia cerebral pode, de qualquer modo, ser identificado. Na prática clínica, fetos com CIUR sofrendo por insuficiência circulatória placentária têm seus nascimentos antecipados com base nos sinais que refletem descompensação de seus mecanismos de defesa.²³⁶ Os fetos estão, então, em acidose metabólica e em risco significativo de hipóxia cerebral.^{232, 246} Idealmente, para prevenir seqüela pré-natal de hipóxia cerebral, a decisão de induzir o nascimento deve ser feita logo antes da descompensação. Não há sinais fidedignos, presentemente, que poderiam ajudar ao médico assistente a identificar o feto cujo mecanismo de defesa contra hipoxemia esteja em queda.²²⁴ Experimentalmente, um aumento da resistência ao fluxo placentário causa uma queda nos níveis de oxigênio enviado ao cérebro somente quando predomina fluxo diastólico reverso através do istmo aórtico.²¹⁹ Fetos com

CIUR com fluxos predominantemente reversos através do istmo aórtico também apresentam sinais de resultado inadequado de desenvolvimento neurológico pós-natal.²³⁹ Todas essas observações podem ser explicadas pela posição única do istmo. Quando um fluxo diastólico reverso ocorre no istmo aórtico, o sangue vindo da artéria pulmonar principal e da aorta torácica descendente está sendo desviado de sua direção normal, principalmente da placenta. Devido à insuficiência circulatória placentar, o sangue pré-placentar tem uma quantidade mais baixa de oxigênio do que o normal. O cérebro é, então, parcialmente perfundido por sangue privado de substratos, placentários e maternos, essenciais para o desenvolvimento fetal e, ao mesmo tempo, por células vermelhas muito pobremente saturadas de oxigênio. Uma vez que o IFI é um indicador de quantidade e direção do *shunt* através do istmo fetal, ele poderia ser usado como marcador clínico para identificação de fetos com crescimento intra-uterino restrito que necessitam nascer antes de apresentarem evidências de hipóxia fetal. Quanto maior o fluxo ístmico reverso, menor o IFI e maior deve ser o risco de dano cerebral no período pré-natal. O objetivo, presentemente, no progresso da investigação clínica, é no estabelecimento de nível de IFI correspondente para impedir descompensação; neste nível, o parto de um feto com crescimento intra-uterino restrito seria racionalmente indicado antes do aparecimento de sinais de alterações no sistema nervoso central.

A diferença entre o significado do ducto arterioso e do istmo aórtico durante a vida pré-natal é bem ilustrada pelas conseqüências de sua obstrução ou ausência. O istmo aórtico fetal pode ser hipoplásico ou ausente. O istmo aórtico hipoplásico é usualmente associado com malformações obstrutivas do ventrículo esquerdo e representa um evento secundário relatado para diminuir o rendimento do ventrículo esquerdo, com uma marcada queda na quantidade de sangue que passa através do istmo.²⁴⁷ Completa ausência do istmo aórtico representa um dos tipos de interrupção no arco aórtico.²²³ Ambas as condições são bem toleradas na vida pré-natal. Uma diminuição ou ausência do *shunt* através do istmo pode ser facilmente compensada por um aumento proporcional no fluxo do ventrículo direito através do arco pulmonar, mantendo normal a circulação umbilical. Esta é a explicação do porquê observa-se uma marcada preponderância do ventrículo direito em neonatos com obstrução ístmica como na coartação da aorta. O istmo aórtico, conseqüentemente, não é um componente essencial da

circulação fetal, e sua ausência não justifica uma atitude agressiva durante vida intra-uterina.

254

Por outro lado, a situação é completamente diferente com o ducto arterioso. Uma compressão parcial do ducto arterioso em fetos de ovelhas tem sido referido como causador de uma imediata elevação da pressão pulmonar, associada com um aumento transitório no fluxo pulmonar.²²⁴ Uma ligação cirúrgica completa do ducto arterioso no feto de ovelha produz remodelação estrutural do leito vascular pulmonar periférico, caracterizado pelo aumento na proporção da camada muscular da artéria pulmonar ao nível dos bronquíolos terminais e dentro dos ácinos.²⁴⁸ No mesmo modelo experimental, marcadas mudanças têm sido demonstradas nas propriedades bioquímicas e mecânicas de larga capacitância das artérias pulmonares, assim como uma menor unidade de resistência.²⁴⁹ No feto humano, o fechamento prematuro do ducto arterioso, o qual é bem documentado como uma complicação de uma terapia materna com inibidores sintéticos prostaglandínicos, causa uma maior alteração na função ventricular direita, levando a hidropisia fetal²²³ e, na circulação pulmonar, é responsável pela persistência da hipertensão pulmonar depois do nascimento.²²⁴

A situação é completamente reversa quando, depois do nascimento, a queda na resistência vascular pulmonar permite que todo o débito cardíaco atinja os pulmões. Os dois ventrículos estão, então, dispostos em série. O istmo aórtico não é mais um *shunt*, mas vem a ser uma parte integral do circuito arterial sistêmico; sua ausência cria distúrbio circulatório maior, que necessita correção cirúrgica. Ao contrário, o ducto arterioso, se patente, age de acordo então com a definição de *shunt* e com toda a consequência clínica já conhecida.

Então, fisiologicamente o istmo aórtico, e não o ducto arterioso, é o único *shunt* arterial na circulação fetal e um simples registro do padrão de velocidade do fluxo do istmo pode trazer informações da dinâmica cardio-circulatória global do feto.

Estudos do istmo aórtico fetal tem focado principalmente no desfecho do desenvolvimento neurológico. Del Rio et al²⁴³ referiu sobre a importância da associação do *Doppler* do istmo aórtico e desfecho perinatal em 51 fetos pretermos com crescimento intrauterino restrito (peso de nascimento menor que o percentil 10 e relação cerebroplacentária menor que o percentil 5. Neste estudo, os parâmetros do fluxo do istmo aórtico foram obtidos dentro das 48 horas prévias ao parto de fetos que nasceram entre 25 e 37 semanas de

gestação. A indicação para a interrupção da gestação foi teste fetal não reativo, morte fetal e/ou piora nas condições maternas. O desfecho perinatal foi considerado adverso se ocorresse morte fetal ou neonatal, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e/ou diagnóstico de significativa retinopatia, ou se os cuidados intensivos neonatais excedessem 14 dias. Cerca de 18% dos fetos estudados morreram tanto no útero como dentro do primeiro mês de vida pós-natal. O número de natimortos e mortos no período pós-natal, respectivamente, foram 1+1/41 no grupo com fluxo anterógrado no istmo aórtico (IFI I) e 5+2/10 no grupo de fluxo retrógrado (IFI III e V), e um desfecho adverso foi detectado no total de 10/41 e 9/10 casos, respectivamente. Todos os fetos com morte intrauterina ou pós-natal nasceram antes das 28 semanas, e o peso ao nascer nos grupos anterógrado e retrógrado foram 270-2080 g e 275-1050 g, enquanto a idade gestacional média no parto foram 32 semanas e 27 semanas, respectivamente. Os autores concluíram que o fluxo retrógrado no istmo aórtico correlacionou-se significativamente com um desfecho perinatal adverso, e tanto a pulsatilidade no istmo aórtico quanto no ducto venoso ocorre independentemente do desfecho adverso.

Do ponto de vista clínico, estudos de follow-up como este ²⁴³ são de crucial importância. Os obstetras saudaram a identificação de parâmetros úteis no acompanhamento fetal e no desenvolvimento de protocolos de manejos com o objetivo de otimizar o momento do parto, assim como de melhorar o desfecho a curto e longo prazo. Frequentemente, estudos fetais focam os parâmetros de desfecho imediato na hora do parto (exemplo: score de Apgar e pH), mesmo que esses parâmetros não reflitam, necessariamente, o desfecho clínico tardio. A mortalidade perinatal é uma medida extrema de nosso sucesso em praticar uma medicina materno-fetal. Com o avanço nos cuidados peri e neonatais, recém-nascidos pequenos sobrevivem, e devemos nos focar na morbidade em curto e longo tempo. Entretanto, temos que ter em mente que vários fatores influenciam nos resultados focados no desfecho clínico. Portanto, a interpretação cuidadosa dos dados é necessária antes dos resultados serem aplicados na prática clínica.

A idade gestacional no momento do parto atua como um importante papel com relação ao desfecho neonatal. Em um estudo ultra-sonográfico multicêntrico sobre fetos com crescimento restrito menores que 33 semanas, a idade gestacional foi o parâmetro mais

significativo de sobrevivência até 26 semanas e sobrevivência intacta até 29 semanas.²⁵¹ Del Rio et al.²⁴³ sabiamente se posicionaram no sentido de que mesmo que a probabilidade da relação para desfecho adverso fosse aumentada com o achado de fluxo retrógrado através do istmo aórtico, as diferenças na idade gestacional foi com um significativo fator de confusão, ela própria tendo uma alta sensibilidade e especificidade como preditor de desfecho adverso e mortalidade. Os autores não realizaram tratamento estatístico para resolver este problema, mas futuros estudos irão ajudar os clínicos em sua tarefa de pesar os riscos de prematuridade contra achados de *Doppler* no istmo aórtico anormal e tentar otimizar o momento do parto no início do terceiro trimestre.

Esta forma de ver a circulação fetal traz não só novos e significativos paradigmas fisiológicos, como pode trazer novas implicações clínicas, especialmente com o advento do *Doppler* ultra-som na monitorização fetal. Por tudo isto, vemos que o ecocardiograma fetal com *Doppler* tem aprimorado nosso entendimento sobre as mudanças cárdio-circulatórias no período pré-natal.

Estudos recentes têm evidenciado significativas modificações no fluxo cardiovascular dos fetos de mães diabéticas, principalmente nas gestações com controles glicêmicos inadequados.^{101, 133, 164, 167, 251-256}

1.8 Estudo de outros parâmetros de *Doppler*

O estudo dos Índice de Resistência (IR) e Pulsatilidade (IP) e a relação Sístole/Diástole (A/B), são úteis para uma determinação indireta da impedância da rede vascular.^{258,260} A análise conceitual dos índices de resistência e pulsatilidade das artérias umbilical e cerebral média, assim como a relação A/B tem a finalidade de afastar outros fatores possíveis de influenciar o índice do fluxo ístmico (viés de confusão).

1.8.1 IP e IR da artéria umbilical

Um adequado fluxo sangüíneo pelos vasos umbilicais é substancial para assegurar uma adequada nutrição e oxigenação do feto. Portanto, a quantificação do fluxo significa a

possibilidade de estudar de modo objetivo a eficácia circulatória placentária e, em geral, a condição fetal. Pode normalmente ser expresso através do IR como pelo IP.^{259,260}

O IR (Pourcelot)²⁶⁰ consiste em dividir a diferença entre a velocidade sistólica e velocidade diastólica pela velocidade sistólica.

O IP^{259,260} consiste em dividir a diferença entre a velocidade sistólica e a velocidade diastólica pela velocidade média do ciclo cardíaco.

Nas gestações normais, observa-se diminuição da resistência do fluxo com o avanço da gestação. O fluxo diastólico apresenta característica de baixa impedância, enquanto o feto comprometido exibe redução da velocidade diastólica. As médias do IP e de IR na artéria umbilical são respectivamente 1,22 e 0,72 com cerca de 20 semanas; 0,97 e 0,62 com 30 semanas e 0,76 e 0,53 com o feto a termo.²⁶⁰

1.8.2 IP e IR da artéria cerebral média

A circulação cerebral fetal apresenta importantes alterações na hipóxia fetal. Em condições normais, o fluxo periférico (artéria umbilical) fetal é de menor resistência, comparado ao fluxo central (artéria cerebral média). No instante em que as trocas materno-fetais ficam prejudicadas pelo comprometimento funcional da circulação intervilosa, automaticamente o feto redistribui o seu fluxo sanguíneo, procurando poupar as suas estruturas mais nobres, em especial o cérebro, o coração e as adrenais. Na região cerebral ocorre vasodilatação compensatória, ocasionando a centralização do fluxo sanguíneo fetal. De modo contrário, na periferia o feto apresenta redução do seu fluxo sanguíneo, com o aumento dos índices de resistência e pulsatilidade na região umbilical.²⁶⁰

Da mesma forma que na artéria umbilical, os índices da artéria cerebral média podem ser expressos através de sua resistência como da pulsatilidade.²⁶⁰

O perfil hemodinâmico fetal consiste na relação entre os valores dos índices encontrados nas artérias umbilical e cerebral média. O feto em condições de boa oxigenação irá apresentar valores menores do que 1 (um).²⁶¹

1.8.3 Relação sístole/diástole (A/B) da artéria uterina

Os achados *Doppler* velocimétricos nas artérias uterinas podem oferecer informações clínicas de utilidade para o diagnóstico da hipertensão induzida pela gravidez.²⁶¹

A artéria uterina apresenta diminuição da sua resistência no decorrer da gestação, principalmente após a 20ª semana. Neste período, ocorre perda do revestimento músculo-esquelético nas arteríolas espiraladas, diminuindo a resistência do fluxo sanguíneo nos ramos da artéria uterina que se abrem no espaço interviloso. Assim, no segundo trimestre da gestação existe maior velocidade do fluxo no final da diástole nessas artérias.^{260,261}

O nível de ponto de corte normal do quociente A/B das artérias uterinas é de aproximadamente 2,6 desde a 26ª semana de gestação até o término da gravidez. A persistência de incisura protodiastólica após a 26ª semana também pode refletir alterações do fluxo através da artéria uterina. Esses achados são comuns nas pacientes portadoras de hipertensão induzida pela gestação.²⁶⁰

A localização do leito placentário pode interferir nos índices dos vasos uterinos e, portanto, deve-se realizar o seu estudo bilateralmente.²⁶¹

1.9 Hipótese Conceitual

Sabe-se que as alterações decorrentes do diabetes materno são devidas à hiperinsulinemia fetal associada ao aumento do número de receptores de insulina no coração, levando à hiperplasia e à hipertrofia das células miocárdicas, pelo aumento da síntese de proteínas e gorduras.

A hipertrofia miocárdica fetal é a anormalidade mais frequentemente evidenciada no diabetes mellitus materno. O septo ventricular parece ser particularmente rico em receptores para insulina, o que justificaria a hipertrofia mais acentuada nessa estrutura.

Alterações do enchimento ventricular esquerdo em fetos de mães diabéticas, dependentes ou não da hipertrofia miocárdica, têm sido descritas entre 20 e 36 semanas de gestação.

O fluxo no istmo aórtico tem papel fundamental na hemodinâmica fetal e sua análise tem sido objeto de estudo em diversas situações patológicas. Como a quantidade e a direção do fluxo de sangue dirigido aos diversos segmentos do organismos fetal, a partir do coração,

depende diretamente do istmo aórtico, torna-se racional o estudo do fluxo deste segmento em fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia miocárdica, comparando-se com fetos controles de mães sem diabetes.

A alteração na função diastólica do ventrículo esquerdo com ou sem hipertrofia miocárdica, com diminuição do relaxamento e da complacência traz como consequência modificações na dinâmica atrial esquerda. Esta, por sua vez, reflete-se em uma maior impedância ao fluxo pelas veias pulmonares e ao fluxo pelo forame oval, assim como à mobilidade do *septum primum*. Existe a possibilidade de que esta maior impedância do fluxo para o ventrículo esquerdo, e conseqüentemente do fluxo anterógrado para a aorta descendente, associada a um fluxo compensatório menos limitado a partir do ventrículo direito para o ducto, possa interferir no fluxo anterógrado através do istmo aórtico, especialmente se isto ocorrer na diástole.

Como consequência, haveria uma tendência de diminuição do índice de fluxo ístmico, o que embasa a hipótese conceitual deste trabalho de que o índice de fluxo ístmico seja menor em fetos de mães diabéticas do que nos fetos controles de mães normais.

1.10 Objetivos

1.10.1 Geral

Estudar o fluxo no istmo aórtico em fetos de mães diabéticas e não diabéticas, com o intuito de avaliar diferenças em seu comportamento.

1.10.2 Específico

Testar a hipótese de que o índice do istmo aórtico é menor nos fetos de mães diabéticas, com ou sem hipertrofia miocárdica, do que em fetos de mães sem diabetes.

1.11 BIBLIOGRAFIA DA BASE TEÓRICA

- 1) 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: 539-53
- 2) Fowler MJ. Diabetes: magnitude and mechanisms. *Clin Diab* 2007; 25-8.
- 3) Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.
- 4) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Hold DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the US population. *Diabetes Care* 2006; 29: 1263-8.
- 5) Oppermann ML, Reichelt AJ, Schmidt MI. Diabetes e Gestação. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. p376-381. Artmed, 3ed. Porto Alegre, 2004.
- 6) Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes: diagnóstico e classificação do diabetes melito do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000; 44 (Supl.1) S8-S35.
- 7) Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; 539-43
- 8) Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ, Schmidt MI, Motta DG, Quintão E, et al. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44:8-25
- 9) National Diabetes Surveillance System, Centers for Disease Control and Prevention: Data and trends. Article on line. Available from: www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figage.htm
- 10) Malerbi, DA & Franco, LJ. Multicentric study of the prevalence of diabetes melito and impaired tolerance in urban population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*;15: 1509-16, 1992
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee in Practice Bulletins, ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, 2001 Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.

- 12) Meltzger BE, Cousan DR. Proceedings of Fourth International Work-Shop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl.2): B161-B167.
- 13) Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Met.* 2002; 46: 574-81.
- 14) Kjos SL, Buchanan TA. Gestational Diabetes Mellitus. *NEJM* 1999; 341:1749-56.
- 15) Bertini AM, Coslovsky S. Diabete e Gravidez. In. *Obstetrícia*. In. Rezende J. 1998, p. 404-12
- 16) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26, supplement 1; S5-20.
- 17) American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S88-S90.
- 18) Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 17-24.
- 19) Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S. 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029-33.
- 20) Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625-30
- 21) O' Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 29(Suppl. 2): 131-5.
- 22) Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.
- 23) Centers for Disease Control. Public health guidelines for enhancing diabetes control through maternal-and child-health care programs. *MMWR* 1986; 13: 201-13.
- 24) Martin FI, Health P, Mountain KR. Pregnancy in women with diabetes mellitus: fifteen years' experience: 1970-1985. *Med J Aust* 1987; 146:187-90.
- 25) Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 387-9.
- 26) Summary and recommendations of the second international workshop-conference on gestational diabetes. *Diabetes* 1985; 34:123-6.

- 27) Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzou S, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in short-and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003; 133: 1674-83.
- 28) Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005; 28: 579-84.
- 29) Wood SL, Sauve R, Ross S, Brant R, Love EJ. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000; 23: 1752-4.
- 30) Johns K, Olynik C, Mase R, Kreisman S, Tildesley H. Gestational diabetes mellitus outcome in 394 patients. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 122-7.
- 31) Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 372-6.
- 32) Wood SL, Jick H, Sauve RS. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20:703-7.
- 33) Hod M, Dye TD. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus – How sweet is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 809-15.
- 34) Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavus O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, Vetter K. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicates by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 193-8.
- 35) Buchanan TA, Xiang AH. Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485-91.
- 36) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 37) Provisional Report of a WHO consultation: Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998; 15:539-53.
- 38) O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85

- 39) Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt J, Branchtein L, Matos MC, Forti AC, Spichler ER, Pousada JMDC, Teixeira MM, Yamashita T. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5
- 40) Cowett RM, Schwatz R: The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:1213-31
- 41) Pedersen JF. The pregnant diabetic and her newborn. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967; p126
- 42) Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9TH Edition. 1998, p.1027-8
- 43) Rocha ML, Reichelt AJ. Diabete melito na gestação. In: Freitas FM. *Rotinas em Obstetrícia*. 2006, p.294-307
- 44) Cianni GD, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 259-270.
- 45) Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O. Impaired insulin-stimulated monoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 722-9.
- 46) Mauricio D, Balsells M, Morales J. et al. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12:275-85
- 47) Maulik D, Lysikiewicz A, Sicuranza G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:417-22.
- 48) Barth WH Jr, Genest DR, Riley LE, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR, Greene MF. Uterine arcuate artery Doppler and decidual microvascular pathology in pregnancies complicated by type I diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:98-103.
- 49) Rudge MVC, Calderon IMP. A monitorização da hipóxia fetal nas gestações complicadas pelo diabete. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27: 709-11.

- 50) Van Splunder IP, Wladimiroff JW. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:411-5
- 51) Detti L, Mari G, Cheng CC, Bahado-Singh RO. Fetal Doppler velocimetry. *Obstet Gynecol Clin Am* 2004; 31: 201-14.
- 52) Schwarze A, Gembrunch U, Krapp M, Katalin A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery-correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 573-9.
- 53) Metzger BE, Purdy LP, Pheips RL. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology* 4th Edition. 2006, p.2433-45.
- 54) Hunter DJ, Burrows RF, Mohide PT, Whyte RK. Influence of maternal insulin-dependent diabetes mellitus on neonatal morbidity. *CMAJ*. 1993; 149: 47-52
- 55) Al-Najashi SS: Control of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49:131-5
- 56) Selly EW. Does treatment of gestational diabetes mellitus affect pregnancy outcome? *N Engl J Med* 2005; 2477-86.
- 57) Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 200; 24: 120-35.
- 58) Mimouni F, Tsang RC. Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am J Perinatol* 1988; 5: 334-8
- 59) Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus- how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-53.
- 60) Temple CR, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1744-9.
- 61) Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davidson JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 537-41.
- 62) Aucott SW, Williams TG, Hertz RH, Kalhan SC. Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol* 1994; 31:126-9.

- 63) Bernasko J. Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 628-36.
- 64) McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, Dignan PS, Tsang RC. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 14-20.
- 65) Thompson DM, Dansereau J, Creed M, Ridell L. Tight glucose control results in normal perinatal outcome in 150 patients with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 362-6
- 66) Carpenter MW, Coustan DR. Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625-1630.
- 67) Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:197-201.
- 68) Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41
- 69) Jovanovic L, Pettitt D. Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2516-8.
- 70) Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A, Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333: 177 (22 July).
- 71) Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG* 2005; 112: 1500-3.
- 72) Casson IF, Clark CA, Hooward CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, Platt MJ, Stanisstree M Van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275-8

- 73) Kjos SL, Leung A, Heryn OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 175: 1532-39.
- 74) Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 380-92.
- 75) Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJN, Simmons D. Gestational diabetes mellitus-management guidelines. *MJA* 1998; 169: 93-7
- 76) Reece E, Hobbins, Mahoney, Petrie. Diabetes Mellito na Gravidez. In: *Compêndio de Medicina Fetal e Materna*. 1996, p.305-19.
- 77) Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24:1910-2001.
- 78) Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu Py, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17:275-83.
- 79) Homberg LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006; 92:1019-21.
- 80) Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 600-4.
- 81) Lao TT, Wong KY. Perinatal outcome in large-for-gestational-age infants. Is it influenced by gestational impaired glucose tolerance? *J Reprod Med* 2002; 47: 497-502.
- 82) Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 1314-9.
- 83) Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1598-1605.

- 84) Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace Tm, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. The American Diabetes Association Gennid Study Group. Gestational Diabetes Mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2078-83.
- 85) Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A-L, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. Gestational Diabetes Identifies Women at Risk for Permanent Type 1 and Type 2 Diabetes in Fertile Age: Predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care* 2006; 29: 607-12.
- 86) Kim C, Herman WH, Vijan S. Efficacy and cost of postpartum screening atrategies for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 1102-6.
- 87) Russel MA, Phipps MG, Olson CL, Weich G, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1456-62.
- 88) Redondo MJ, Rewers, M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliot RB, Eisenbarth GS. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: Prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698-702.
- 89) Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428.
- 90) Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 37: 622-8.
- 91) Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Schaefer-Graf VM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buhner C, Marder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1745-50.
- 92) Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestional and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 3:104
- 93) Richardson P, Mackenna W, Bristow M, Maisch B, Mauter B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health

- Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
- 94) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807 – 16.
- 95) Pedraza SRFF, Smallhorn JF, Ryan G, Chhitayat D, Taylor GP, Khan R, Abdolell M, Homberger LK. Fetal Cardiomyopathies. Pathogenic Mechanisms, Hemodynamic Findings, and Clinical Outcome. *Circulation* 2002; 106: 585-91
- 96) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672
- 97) Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979;43:1242-4.
- 98) Earing MG, Ackerman MJ, O'Leary PW. Diastolic ventricular dysfunction as a marker for hypertrophic cardiomyopathy in a family with a novel alpha-tropomyosin mutation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 698-702
- 99) Benacerraf BR, Green MF, Holmes LB. The prenatal sonographic features of Noonan's syndrome. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 59-63
- 100) Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história Natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hipersinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:389-94
- 101) Hagemann L, Zielinsky P. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com os níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 193-8.
- 102) Breitwieser J, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535-9

- 103) Weiss PAM, Hofmann HMH, Kainer F, Hass JG. Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Pract* 1988; 5: 1-7.
- 104) Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1991;8:661-7
- 105) Sonesson SE, Fouron JC, Lessard M. Intrauterine diagnosis and evolution of a cardiomyopathy in fetus with Noonan's syndrome. *Acta Paediatr* 1992; 81: 368-70.
- 106) Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1056-62.
- 107) Steenhout P, Elmer C, Clerx D, et al. Carnitine deficiency with cardiomyopathy presenting as neonatal hydrops: successful response to carnitine therapy. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 69-75.
- 108) DeKoning TJ, Toet M, Dorland L, et al. Recurrent nonimmune hydrops fetalis associated with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Dis* 1998; 21:681-2
- 109) Patel MS, Callahan JW, Zhang S, et al. Early infantile galactosidosis: prenatal presentation and postnatal follow-up. *Am J Med Genet* 1999; 85: 38-47
- 110) Wynne J, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy. In Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7 th Edition. Elsevier Saunders; 2005, p. 1667-96.
- 111) Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy, recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization, and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. *Am J Cardiol* 1980; 45: 141-54
- 112) Maron Ms, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
- 113) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N England J Med* 1987; 316: 780-9

- 114) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116: 63-5.
- 115) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Prob Cardiol* 1993; 18: 639-704
- 116) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparasion to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
- 117) Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 426-31.
- 118) Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95: 1020-5.
- 119) Miller H, Wilson H, Macrossomia cardiac hypertrophy, erythroblastosis and hyperplasia of the islands of Langerhans in infants born to diabetic mothers. *J Pediatr* 1943; 23: 251-54
- 120) Gutgesell HP, Speer M, Rosemberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980; 61:441-50.
- 121) Thorsson AV, Hintz RI. Insulin receptors in the newborn. Increase in receptor affinity and number. *N. England J. Med*, 1977; 297: 908-12.
- 122) OMS – Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
- 123) Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Manual: pré-natal e puerpério: atenção qualificada e jumanizada. Brasília, Ministério da Saúde, 2005.
- 124) American Diabetes Association – Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position Statement). *Diabetes Care*, 31 (Suppl. 1): S55-S60, 2008.
- 125) Crowther, CA; Hiller, JE & Moss, JR – Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N.Engl. J. Med*, 352: 2477-86,2005.
- 126) Hapo Study Cooperative Research Group – The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HSPO) Study. *Int.J.Gynecol. Obstet.*, 78: 69-77,2002.

- 127) Tuffnell, DJ; West, J& Walkinshaw,S. – Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev., 3: CD003395,2003.
- 128) Tuffnell, DJ; West, J& Walkinshaw,S – Time to screen for, and treat, gestational diabetes. BJOG,113: 3-4,2006.
- 129) Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I. A pre and postnatal analysis of factors associated with fetal myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. J Mat Fet Invest 1992;2:163-7
- 130) Romanini, C.; Rizzo, G.; Arduini, D. Cardiac function in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers. In: Arduini, D.; Rizzo, G.; Romanini, C. (Eds.). Fetal Cardiac Function. London: Parthenon Publishing Group, 1995.p.109-118.
- 131) Reece, EA.; Hobbins, J.C. Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. Obstet Gynecol Surv, v,41, p.325-335,1986
- 132) Kleinman CS, Donnerstein RL. Ultrasonic assessment of cardiac function in the intact human fetus. J Am Coll Cardiol 1985; 5:84-94.]
- 133) Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. Eur J Pediatr 1997; 156:262-65.
- 134) Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. Obstet Gynecol 1992; 80:369-76.
- 135) Macklon N, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. Brit J Obstet Gynecol, 1998; 105: 661-66.
- 136) Sheehan P, Rowland T, Shah B, McGravey V, Reiter E. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. Clin Pediatr 1986;25:266-71
- 137) Relles MD, Kaplan S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. Am J Cardiol 1998;5:353-58.
- 138) Walker JS, Tombe PP. Titin and developing heart. In: Zielinsky P. Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202

- 139) Smith MD. Left Ventricular Diastolic Function. In: Otto CM. The Practice of Clinical Echocardiography. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; 6: 113-140.
- 140) Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichom G, Grillenberg A, Wiesinger G. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: Diastolic versus systolic parameters. Eur J Pediatr 1995; 154:201-204.
- 141) Briguori C, Betocchi S, Losi MA, Manganelli F, Piscione F, Pace L, Boccalatte M, Gottilla R, Salvatore M, Chiariello M. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 81: 180-7
- 142) Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD, Sahn DJ. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. Am J Cardiol 1997; 79:442-6
- 143) Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, McDonald RW, , Reller MD, Sahn DJ. Gestational Age- and Growth-Related Alterations in Fetal Right and Left Ventricular Diastolic Filling Patterns. Am J Cardiol 1997; 79: 173-7
- 144) Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. J Am Coll Cardiol 1986;8:391-5.
- 145) Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K, Hutha JC. Diastolic function of the fetal heart during the second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic Study. Eur J Pediatr 1994; 153: 151-4.
- 146) Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-up study from early intrauterine life to age 1 year. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 849-58
- 147) Opitz CA, Leake MC, Makaren I, Benes V, Like WA. Developmentally regulated switching of titin size alters myofibrillar stiffness in the perinatal heart. In: Zielinsky P. Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 148) Lahmers S, Wu Y, Call D, Labeit S, Granzier H. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. In: Zielinsky P.

- Função Cardíaca Fetal. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 149) Tobita K, Schoroder EA, Tinney JP, Garrison JB, Keller BB. In: Zielinsky P. *Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 150) Anderson PAW, Glick KL, Crenshaw C Jr. Developmental changes in cardiac contractility infetal and post-natal sheep: in vitro and in vivo. In: Zielinsky P. *Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 151) Miyague NI, Ghidini A, Miyague LLT. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. In: Zielinsky P. *Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 152) Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981; 56: 258-63.
- 153) Zile MR. Hemodynamic determinants of echocardiographically-derived indices of left ventricular filling. *Echocardiography* 1992; 9:289-300
- 154) Quiñones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 340-55
- 155) Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com Diabetes Mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998;20:237-43.
- 156) Glantz S, Parmley WW. Factors Which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res* 1978; 42: 171-80.
- 157) Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation *Circ Res* 1989; 64: 827-52
- 158) Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. In: Zielinsky P. *Função Cardíaca Fetal. In: Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 159) Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. In:

- Zielinsky P. Função Cardíaca Fetal. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 160) Fouron JC. Fetal cardiovascular physiology. In: Zielinsky P. *Função Cardíaca Fetal*. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202
- 161) Zielinsky P, Vinholes SK, Hagemann LL, Sfoglia L. O septo interventricular no feto: padronização da medida ecocardiográfica da espessura normal. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61:90
- 162) Zielinsky P. O feto e a hermenêutica da diástole. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:640-3.
- 163) Zielinsky P, Firpo C. Abordagem ecocardiográfica da função diastólica fetal: novos conceitos. *Rev Bras Ecocardiogr* 2002;15:52-59.
- 164) Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EL, Piccoli Jr AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J, Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assesment os fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 31-6.
- 165) Menezes HS, Bara M, Bello A, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in experimental modelo f gestational diabetes. *Cardiol Young* 2001; 11:609-13.
- 166) Firpo C. Medidas ecocardiográficas, fluxos atrioventriculares e mobilidade do septum primum: modificações evolutivas e implicações funcionais em fetos normais e de mães diabéticas (tese de doutorado). UFRGS – Departamento de Pediatria: Porto Alegre,2000.
- 167) Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:445-50.
- 168) Amaral HB, Zielinsky P, Silveira AF, Costabeber I, Nicoloso LH, Souza Filho OC, Salum M, Manica JL, Zanettini JS, Costabeber AM. Morphological basis for the study of the interatrial septum in the human fetus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:559-564.
- 169) Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45: 129-44.
- 170) Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998; 8: 67-70.

- 171) Zielinsky P, Sallum M, Satler F, Gus EI, Nicoloso LH, Mânica JL, Piccolli Jr AL. A mobilidade do septum primum não depende do diâmetro do forame oval em fetos normais. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83:300-3.
- 172) Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, et al. Comportamento do septum primum durante a respiração fetal: um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(Supl.I):59
- 173) Zielinsky P, Scheid MM, Nicoloso LH, Frajndlich R, Piccoli ALJ, Mânica JL, Melo D, Zanettini J, Oliveira V, Petraco R, Scarpa F, Wachholz RS, Hagemann L, Busato A. Comportamento do fluxo pelo forame oval em fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica. *Rev Bras Eco* 2005; 18: 15-21.
- 174) Zielinsky P, Piccoli A, Gus EI, Mânica JL, Satler F, Nicoloso LH, Luchese S, Marcantonio S, Scheid M, Hatém D. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation* 2003; 108:2377-80.
- 175) Hatém MAB, Zielinsky P, Hatém D, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Diastolic ventricular function study in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Card Young* 2008; 18: 1-106.
- 176) Kiserud T. Fetal venous circulation – an update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000; 28:90-6.
- 177) Reed KL. The fetal circulation. *Obstet Gynecol* 1997; 40: 750-4.
- 178) Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the septum primum with reference to its developmental components. *Clin Anat* 1999;12: 362-74.
- 179) Anderson RH, Webb S, Brown NA. Development of the heart: septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003; 89: 949-58
- 180) Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Estudo ecocardiográfico pré-natal da redundância do septum primum e sua relação com a gênese de extra-sístoles atriais no feto. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 153-7.
- 181) Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Papel da membrana da fossa oval no desencadeamento de arritmias cardíacas fetais. *Rev Bras Ginec Obstet* 1995; 17: 711-9.

- 182) Miyague NI, Ghidini A, Miyague LLT. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 72-5.
- 183) Van Eyck J, Stewart PA, Wladimiroff JW. Human fetal foramen ovale velocity waveforms relative to behavioral states in normal term pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1239-42
- 184) Wilson AD, Rao OS, Aeschlimann S. Normal fetal foramen flap and transatrial Doppler velocity pattern. *Am Soc Echocardiogr.* 1990; 3:491-4.
- 185) Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:201-9.
- 186) Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obst Gynecol* 2000; 182: 147-53.
- 187) Campbell S, Mavrides E, Frefumo F, Presti F, Carvalho TS. Prenatal diagnosis of mosaicism for trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 341-3
- 188) Fugelseth D, Kiserud T, Liestol K, Langslet A, Lindemann R. Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Fetal Neonatal* 1999; 81: 35-9.
- 189) Borrel A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortunny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 1612-17.
- 190) Hecher K, Bilardo CM et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70.
- 191) Tchirikow M, Schroder HJ, Hecher K. Ductus venous shunting in the fetal circulation: regulatory mechanism, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 452-61.
- 192) Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-26.
- 193) Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2004; 24: 688-92.

- 194) Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaidis K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91: 129-38.
- 195) Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schroeder H. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:943-9.
- 196) Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatém D, Scheid M, Mânica JL, Gus EI, Satler F, Piccoli Jr AL. Ductus venous flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetics mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 45-50.
- 197) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990; 81: 1488-97.
- 198) Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern – its relationship to cardiac dynamics: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985; 71: 1105-12.
- 199) Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation* 1981;64:113-20.
- 200) Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler ecgicarduiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991; 122:1683-93.
- 201) Nishimura RA, Tajik J. evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
- 202) Grant DA. Ventricular constraint in the fetus and newborn. *Can J Cardiol* 1999;15:95-104
- 203) Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan L, Hornberger L, Sharland G. *Textbook of fetal cardiology*. London: Greenwich Medical Media Ltda; 2000. p.55-102

- 204) Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-96. Comment In: *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1697-700.
- 205) Klein AL, Tajik Aj. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92.
- 206) Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. Influence of loading conditions and contractile state on pulmonary venous flow: validation of Doppler velocimetry. *Circulation* 1992; 86:651-9
- 207) Crowe DA; Allan LD. Patterns of pulmonary venous flow in the fetus with disease of the left heart. *Cardiol Young* 2001;11:369-74.
- 208) Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. *Prenat Diagn* 2002;22:786-91.
- 209) Schiller NB, Foster E. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function. Up do Date. www.uptodate.com. 27/02/2007.
- 210) Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus EI, Manica JL, Satler F, Vaz H, Nicoloso LH, Luchese S, Scheid M, Macantonio S, HAtem DM. Pulmonary vein pulsatility in fetuses of diabetic mothers: prenatal Doppler echocardiografic study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:604-7.
- 211) Collins HW, Kronenberg MW, Byrd BF. Reproducibility of left ventricular mass measurements by two-dimensional and M-mode echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14:2.
- 212) Harada K, Tsuda A, Orino T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999;71:227-34
- 213) Mattos SS. A circulação fetal. In: Mattos SS. O coração fetal. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. P.27-43.
- 214) Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 1987; 26:289.
- 215) Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductos venosus blood flows in fetal lamb in utero. *Circ Res* 1978;42:426.

- 216) Edelstone DI. Regulation of blood flow through the ductus venosus. *J Dev Physiol* 1980; 4:219.
- 217) Goodwin JW. The fetal circulation. In: Goodwin JW, Godden JO, Chance GW. *Perinatal Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1976. p. 886-890.
- 218) Anderson D, Faber J, Morton M, Parks C, Pinson C, Thornburg K. Flow through the foramen ovale in the fetal newborn lamb. *J Physiol* 1985;365:19.
- 219) Heymann MA. Fetal cardiovascular physiology. In: Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine. Principles and Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1984. p. 635-642.
- 220) Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1102-7.
- 221) Rudolph AM, Heymann MA. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Cir Res* 1970;26:289-299.
- 222) Kenny JF, Plappert T, Doubilet P, Saltzman DH, Cartier M, Zollars L, Leatherman GF, St. John Sutton MG. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1986;74:1208-1216.
- 223) Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068-1073.
- 224) Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 441-447 editorial.
- 225) Fouron JC, Zarelli M, Drblik SP, Lessard M. Normal flow velocity profile through the fetal aortic isthmus. *Am J Cardiol* 1994; 74: 483-486.
- 226) Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Infante-Rivard C, Proulx F. Reference Values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:441-444.

- 227) Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Phasic flow events at the aortic isthmus-ductus arteriosus junction and branch pulmonary artery evaluated by multimodal ultrasonography in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1338-1347.
- 228) Fouron JC, Teyssier G, Bonnin P, Sonesson SE, Skoll A, Lessard M. Blood flow velocity profile in the fetal aortic isthmus: a sensitive indicator of changes in systemic peripheral resistances. II – Preliminary clinical observations. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3:219-224
- 229) Fouron JC, Teyssier G, Maroto E, Lessard M, Marquette G. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery. A Doppler echographic study in lambs. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 195-203.
- 230) Bonnin P, Fouron JC, Teyssier G, Sonesson SE, Skoll A. Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation* 1993; 88: 216-222.
- 231) Fouron JC, Teyssier G, Shalaby L, Lessard M, van Doesburg NH. Fetal central blood flow alterations in human fetuses with umbilical artery reverse diastolic flow. *Am J Perinatol* 1993;10:197-207.
- 232) Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:147 -152.
- 233) Patton DJ, Fouron JC. Cerebral arteriovenous malformation: comparison of pre- and postnatal central blood flow dynamics. *Pediatr Cardiol* 1995; 16:141-144.
- 234) Itskowitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O₂ delivery. *Am J Physiol* 1987; 252:H100-H109.
- 235) Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:996-1001.
- 236) Bilarbo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 115-120.

- 237) Romero R. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:118-121.
- 238) Fouron JC, Teyssier G, Bonnin P, Sonesson SE, Skoll A, Lessard M. Blood flow velocity profile in the fetal aortic isthmus: a sensitive indicator of changes in systemic peripheral resistances. II – Preliminary clinical observations. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3:219-224.
- 239) Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:351-357
- 240) Fouron JC, Gosselin J, Amiel-Tison C, Infante-Rivard C, Fouron C, Skoll A, Veilleux A. Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 630-636.
- 241) Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 497-503.
- 242) Mäkikallio K, Erkinaro T, Niemi N, Kavasmaa T, Acharya G, Pääkkilä M, Räsänen J. Fetal oxygenation and Doppler ultrasonography of cardiovascular hemodynamics in a chronic near-term sheep model. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:542-550.
- 243) Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palácio M, Coll O, Puerto B, Gratacos E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 41-47
- 244) Mäkikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Rasanen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation* 2002;105:2058-2063.

- 245) Kaukola T, Rasanen J, Herva R, Patel DD, Hallman M. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 414-420.
- 246) Fouron JC, Skoll A. Fetal cardiovascular physiology and response to stress conditions. In *Medicine of Fetus and Mother*, Reece EA; Hobbins JC. Lippincott-Raven: Philadelphia, PA, 1999;115-130.
- 247) Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 963-969.
- 248) Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamics considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol* 1972; 30:514-525.
- 249) Wild LM, Nickerson PA, Morin III FC. Ligating the ductus arteriosus before birth remodels the pulmonary vasculature of the lamb. *Pediatr Res* 1989; 25: 251-257.
- 250) Belik J, Halayko AJ, Rao K, Stephens NL. Fetal ductus arteriosus ligation: pulmonary vascular smooth muscle biochemical and mechanical changes. *Circ Res* 1993; 72:588-596.
- 251) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Fembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Darman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-261.
- 252) McMahon JN, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus: Risk factors, obstetric complications, and infant outcomes. *J Reprod Med* 1998;43(4):372-8.
- 253) Macklon N, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998;105:661-66.
- 254) Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular Septal Thickness in Fetuses of Diabetic Mothers. *Obstet Gynecol*, vol.79, n° 1, january 1992.
- 255) Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991;vol 164, 837-43.

- 256) Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli Jr A, Gus EI, Manica JL, Scheid M, Marcantonio S, Hatem D. Study of Global Left Atrial Shortening in Fetuses of Diabetic Mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; vol 83,nº6, dezembro.
- 257) Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Ecocardiography*, 1991; 8: 661-67.
- 258) Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transulani. In *Velocimetric Ultrasonore*, Pourcelot (ed.). Paris: INSERM, 1974;213.
- 259) Gosling RG, King DH. Ultrasonic Angiology. In: *Arteries and Veins*, Marcus AW, Adamsow L (eds.) Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975; 61-98.
- 260) Carrera e Cols. *Doppler em obstetrícia.- hemodinâmica perinatal*. Barcelona: Masson-Salvat. 1992
- 261) Cerri GG, Mólnar LJ, Vezozzo DCP. *Doppler*. São Paulo: Sarvier, 1996.
- 262) Pildes RS. Infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1973;289:902-4)
- 263) Weiner Z, Zloczower M, Ierner A, Zimmer E, Itskovitz-Eldor J. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. *Obstet Gynecol* 1999; 93:948-51.
- 264) Zielinsky P, Nicoloso LH, Gus E, et al. Fluxo pulsátil pelo forame oval: correlações morfológicas e funcionais no feto de mãe diabética. *Arq Bras Cardiol* 2004,83 (supl.III):138.
- 265) Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1262-1270.
- 266) Frajndlich RF. Fisiologia da Circulação Fetal. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.13-20
- 267) Zielinsky P. Função Cardíaca fetal. In: *Cardiologia Fetal. Ciência e Prática*. Zielinsky P. Ed Revinter, 2006, p.183-202.
- 268) Tsyvian P, Malkin K, Artemiva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 33-8.
- 269) Rizzo G, Arduini, romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessments of atrioventricular velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Brit J Obstet Gynecol* 1988; 95: 65-9.

- 270) Allan LD. Manual of fetal Echocardiography. 1986,p.51
- 271) Zielinsky P, Luchese S, Manica JL, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Leite MF, Hagemann L, Busato A, Moraes MR. Left atrial shortening fraction in fetuses with and without myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Feb;33(2):182-7.

2. ARTIGO

ESTUDO DO FLUXO NO ISTMO AÓRTICO EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS

4. Artigo (artigo original – a ser submetido)

***ESTUDO DO FLUXO NO ISTMO AÓRTICO EM FETOS DE MÃES
DIABÉTICAS***

Renato Frajndlich, Paulo Zielinsky, Luiz Henrique Nicoloso, João Luiz Manica,
Antonio Luiz Piccoli Jr., Marina Moraes, Luciano Bender, Júlia Silva, Patrícia
Pizzato

**Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do
Sul, Fundação Universitária de Cardiologia.** Av. Princesa Isabel, 370 – Porto
Alegre, RS, Brasil, CEP: 91520-480. Fone/fax: 051-3230.3600 – Ramal:
3757/3877.

e-mail: refra@terra.com.br; zielinsky@cardiol.br; pesquisa@cardiologia.org.br

Supported in part by FAPERGS and CNPq

Resumo

Introdução:

O istmo aórtico é responsável pelo direcionamento do fluxo para as artérias cefálicas e as demais artérias que irrigam as partes superiores do organismo e para a aorta descendente e a circulação umbilical durante a vida fetal, constituindo-se no único “*shunt*” verdadeiro da circulação fetal. Sob condições normais, pode-se observar fluxo anterógrado sistólico e diastólico através do istmo aórtico. Estudos prévios com fetos de mães diabéticas observaram alterações em parâmetros de função diastólica relacionadas a uma diminuição da complacência ventricular esquerda decorrente ou não de hipertrofia miocárdica. A influência da disfunção diastólica ventricular esquerda sobre o fluxo do ístmo aórtico em fetos de mães diabéticas ainda não foi investigada.

Objetivo:

Testar a hipótese de que o índice de fluxo ístmico é menor em fetos de mães diabéticas com ou sem hipertrofia miocárdica do que em fetos de mães sem diabetes.

Pacientes e métodos:

Foi realizado estudo transversal que avaliou, por ecocardiografia, fetos de mães com diabetes (prévio ou gestacional) com e sem hipertrofia miocárdica e fetos de mães normais, com idades materna e gestacional semelhantes. Obteve-se o índice de fluxo ístmico por *Doppler* pulsado, somando-se a

integral velocidade - tempo na sístole e integral velocidade - tempo na diástole, dividindo pela integral de velocidade - tempo na sístole ($IFI = (S+D) / S$).

Os dados nominais e os contínuos foram expressos através de média \pm desvio padrão.

Para verificar a diferença entre as variáveis estudadas quando comparados os três grupos, foi utilizado a análise de variância e o teste de Tukey sendo considerado significativo um alfa menor que 0,05.

Para o controle de eventual viés de confusão por comprometimento circulatório concomitante dos compartimentos materno e fetal, foi realizado estudo *dopplervelocimétrico* nas artérias uterinas, cerebral média e umbilical. Essas análises foram realizadas com o feto em apnéia e em ausência de movimentos corporais. A avaliação da artéria umbilical foi realizada em alça livre de cordão umbilical, da artéria cerebral média imediatamente após a origem no polígono de Willis e as artérias uterinas após cruzarem os vasos ilíacos. Os índices *dopplervelocimétricos* foram obtidos através do índice de resistência, resultado da relação (velocidade sistólica-velocidade diastólica / velocidade sistólica), do índice de pulsatilidade, resultado da relação (velocidade sistólica-velocidade diastólica / velocidade média) e da relação sístole/diástole.

Resultados:

Foram avaliados 73 fetos, sendo 23 de mães normais (29,11 %) e 50 fetos de mães com diabetes prévio ou gestacional (70,89%). Dos 50 fetos de mães

diabéticas, 13 apresentavam hipertrofia miocárdica (26%) e 37 espessura miocárdica normal (74%). Não houve diferença entre os grupos em relação às idades materna ($p=0,20$) e gestacional ($p=0,95$). Os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica apresentaram IFI médio de $1,19 \pm 0,06$, os sem hipertrofia $1,19 \pm 0,09$ e os de mães normais $1,32 \pm 0,07$ ($p<0,001$).

Nenhum dos fetos avaliados apresentou alterações dopplervelocimétricas nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média.

Conclusões:

O IFI é significativamente menor em fetos de mães diabéticas com ou sem hipertrofia miocárdica, em comparação com o grupo controle de fetos de gestantes normais. A diminuição da complacência ventricular esquerda poderia ser responsável pelo aumento da impedância ao fluxo que se dirige ao istmo aórtico, com conseqüente diminuição do seu índice.

Palavras chave:

hipertrofia miocárdica fetal, diabetes materno, função diastólica fetal, índice de fluxo ístmico.

INTRODUÇÃO

Mesmo com a constante melhora dos cuidados do diabetes na gestação através de um manejo adequado, levando a uma redução da morbimortalidade, complicações neonatais ainda são mais frequentes de que na população em geral ^{1,2}.

A hipertrofia miocárdica fetal, fenômeno bem conhecido que determina alterações da função cardíaca, pode ser observada em cerca de um terço desses fetos ³.

Com a introdução da ecocardiografia como a principal ferramenta para estudar a função cardíaca, muitos estudos tem evidenciado e aprimorado o entendimento sobre as mudanças cardiocirculatórias no período pré-natal^{4,5}. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é muito prevalente, mesmo antes do aparecimento da hipertrofia miocárdica e tem sido avaliada através de diversos parâmetros ⁶⁻²³.

O istmo aórtico é responsável pelo direcionamento do fluxo sanguíneo fetal para a porção cefálica do organismo, assim como para a aorta descendente e artéria umbilical, constituindo-se no único “*shunt*” verdadeiro da circulação fetal ²⁴⁻²⁵. Em condições normais, há fluxo anterógrado tanto na sístole como na diástole através do istmo ²⁶⁻²⁸ (**Figura 1**)

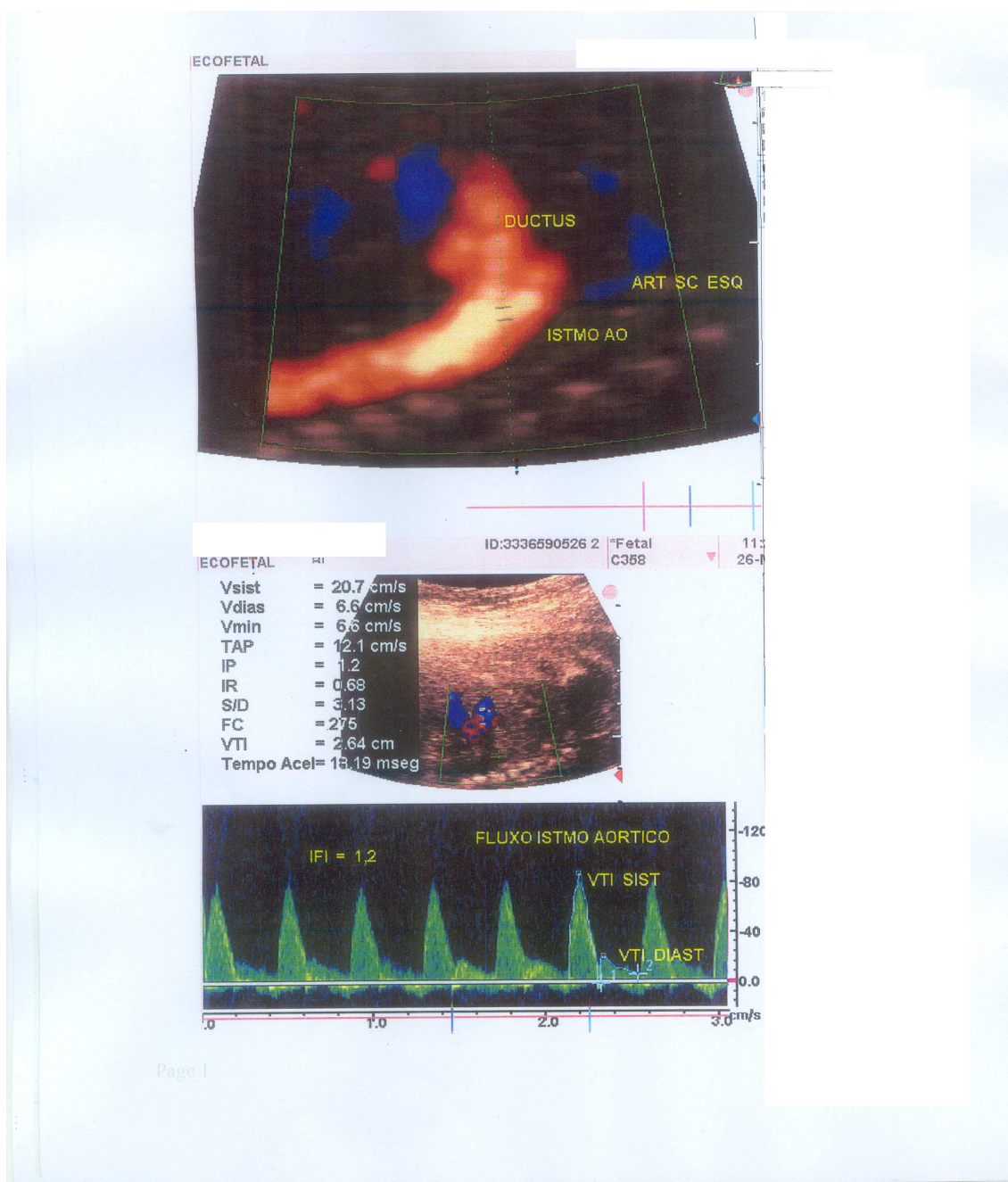


Fig 1. Fluxo através do istmo aórtico que está localizado entre a origem da artéria subclávia esquerda e a inserção do ducto na aorta. Observam-se fluxos sistólico e diastólico anterógrado.

O índice de fluxo ístmico, descrito por Fouron²⁴ avalia a razão das integrais velocidade-tempo sistólica e diastólica somadas e divididas pela

sistólica. Este índice representa a contribuição de ambos os ventrículos para a ejeção em relação às condições de carga e de equilíbrio circulatório cérebro-placentário. Assim, em condições de equilíbrio desfavorável, seja por hipóxia, por resistência placentária aumentada, por queda da resistência cerebral ou por modificações na pré e na pós-carga cardíacas, ele pode se alterar. A diminuição do fluxo do istmo aórtico representa, portanto, a presença de comprometimento funcional²⁵⁻³⁰.

Alterações na função diastólica ventricular esquerda em fetos de mães diabéticas, com ou sem hipertrofia miocárdica, podem modificar a dinâmica atrial esquerda e alterar o fluxo anterógrado para a aorta descendente, com potencial interferência no índice do fluxo istmico.

O presente estudo tem como objetivo testar a hipótese de que este índice seja menor nos fetos de mães diabéticas com ou sem hipertrofia miocárdica do que nos fetos de mães sem esta doença sistêmica.

PACIENTES E MÉTODOS:

Foram examinados através de ecografia e ecocardiografia, entre março de 2004 e novembro de 2006, de forma seqüencial e não intencional, fetos com idade gestacional entre 25 semanas até o termo, cujas mães apresentavam diabetes prévio ou gestacional, encaminhadas à Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do RS- Fundação Universitária de Cardiologia por diversos serviços de pré-natal da capital.

A amostra de fetos de mães diabéticas continha 13 fetos com hipertrofia miocárdica e 37 sem hipertrofia. O grupo controle era composto de 23 fetos normais de gestantes sem patologia e com a mesma variação de idade gestacional, examinadas durante ecocardiograma fetal de rotina, para rastreamento de alterações cardíacas. Nenhum dos fetos apresentava sinais de alterações dopplervelocimétricas nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média.

Foram excluídos do estudo fetos que não obedeceram aos critérios para idade gestacional, fetos portadores de alteração da função cardíaca ou malformação anatômica em geral e cardíaca em particular, com exceção da hipertrofia septal.

O diagnóstico de diabetes foi estabelecido de acordo com o teste de Carpenter e Coustan³¹, a idade gestacional confirmada pelas medidas do diâmetro biparietal e comprimento do fêmur, obtidas no transcorrer da ecografia morfológica obstétrica.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo marca Acuson, modelo ASPEN com um transdutor curvo de 4 a 7 MHz ou um transdutor *phased array* de 2.25 a 4 MHz, com capacidade de produzir imagens bidimensionais e por modo M, *Doppler* e mapeamento em cores. A presença de hipertrofia miocárdica foi estabelecida quando a espessura septal, ao modo M ou bidimensional, estivesse acima de 2 desvios padrão da média, conforme normograma já publicado³².

A análise de fluxo foi feita com *Doppler* pulsado e mapeamento de fluxo em cores. O índice de fluxo ístmico foi obtido por *Doppler* pulsado e calculado

dividindo-se a soma das integrais velocidade - tempo sistólica e diastólica pela integral velocidade - tempo sistólica ($(ivs+ivd)/ivs$).

Os dados contínuos foram expressos através de média \pm desvio padrão.

Para verificar a diferença entre as variáveis estudadas entre os três grupos de pacientes, foram utilizados a análise de variância e o teste de Tukey, sendo considerado significativo um alfa menor que 0,05.

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS, versão 15.0

RESULTADOS:

Foram analisados os fetos de 73 pacientes, sendo 50 (68,5%) portadoras de diabetes prévios ou gestacional com ou sem hipertrofia septal e 23 (31,5%) não diabéticas, consideradas controles. Entre as pacientes com diabetes, 13 fetos (26%) tinham hipertrofia septal e 37 (74%) não apresentavam hipertrofia.

A idade materna variou de $30,9 \pm 6,5$ sendo a idade mínima de 15 anos e a máxima de 43 anos.

A idade gestacional variou de $31,59 \pm 0,03$ semanas, sendo que a idade gestacional mínima estudada foi de 25 semanas e a máxima de 39 semanas.

As comparação entre as variáveis nos 3 grupos está expressa na **tabela 1**.

Tabela 1 – Comparação entre as variáveis nos 3 grupos.

	Total	D + HS	D s/ HS	Controle	P
n	73	13	37	23	
Idade (anos)	$30,9 \pm 6,5$	$33,0 \pm 7,3$	$29,6 \pm 7,3$	$31,8 \pm 3,9$	0.201
IG (semanas)	$31,6 \pm 2,9$	$31,9 \pm 3,5$	$31,5 \pm 3,2$	$31,6 \pm 2,2$	0.948

IVT Sistólico	0,093 ± 0,025	0,087 ± 0,022	0,095 ± 0,031	0,095 ± 0,016	0.582
IVT Diastólico	0,021 ± 0,010	0,016 ± 0,006 ^a	0,017 ± 0,009 ^b	0,029 ^{ab} ± 0,006	< 0.001*
IFI calculado	1,228 ± 0,098	1,193 ± 0,063 ^a	1,185 ± 0,088 ^b	1,315 ^{ab} ± 0,069	< 0.001*

* ANOVA

a,b,ab: teste de comparações múltiplas de Tukey. Valores médios indicados por letras iguais diferem significativamente (P<0,05)

D: diabetes

HS: hipertrofia septal

A média de idade materna mais elevada encontrava-se no grupo de pacientes diabéticas com hipertrofia miocárdica ($33,0 \pm 7,3$), mas não houve diferença estaticamente significativa quando comparados os três grupos ($p=0,20$).

As idades gestacionais não diferiram entre os três grupos ($p=0,95$).

Dos 73 fetos examinados, nenhum apresentava aumento da resistência nas artérias uterinas em relação ao período da gestação em que se encontravam, assim como alterações no índice de resistência e pulsatilidade nas artérias umbilical e cerebral média. **Tabela 2**

Tabela 2 – Características do *doppler* nas artérias uterina, umbilical e cerebral.

	Total	D + HS	D s/ HS	Controle	P
n	73	13	37	23	
IG (semanas)	31,6 ± 2,9	31,9 ± 3,5	31,5 ± 3,2	31,6 ± 2,2	0,948
IR AU	0,58 ± 0,15	0,50 ± 0,11	0,49 ± 0,06	0,61 ± 0,16	0.901
IR ACM	0,70 ± 0,20	0,77 ± 0,21	0,60 ± 0,30	0,75 ± 0,14	0.843
IP AU	0,97 ± 0,65	0,95 ± 0,55	0,90 ± 0,57	0,88 ± 0,40	0,774

IP ACM	2,33±0,25	2,48±0,21	2,60±0,20	2,20±0,22	0,555
S/D AU _t	1,9 ± 0,13	1,7± 0,16	1,8±0,16	1,6±0,19	0,932

IR AU: índice de resistência na artéria umbilical
 IR ACM: índice de resistência na artéria cerebral média
 IP AU: índice de pulsatilidade na artéria umbilical
 IP ACM: índice de resistência na artéria cerebral média
 S/D AU_t: média da relação sistole/diástole nas artérias uterinas
 D: diabetes
 HS: hipertrofia septal

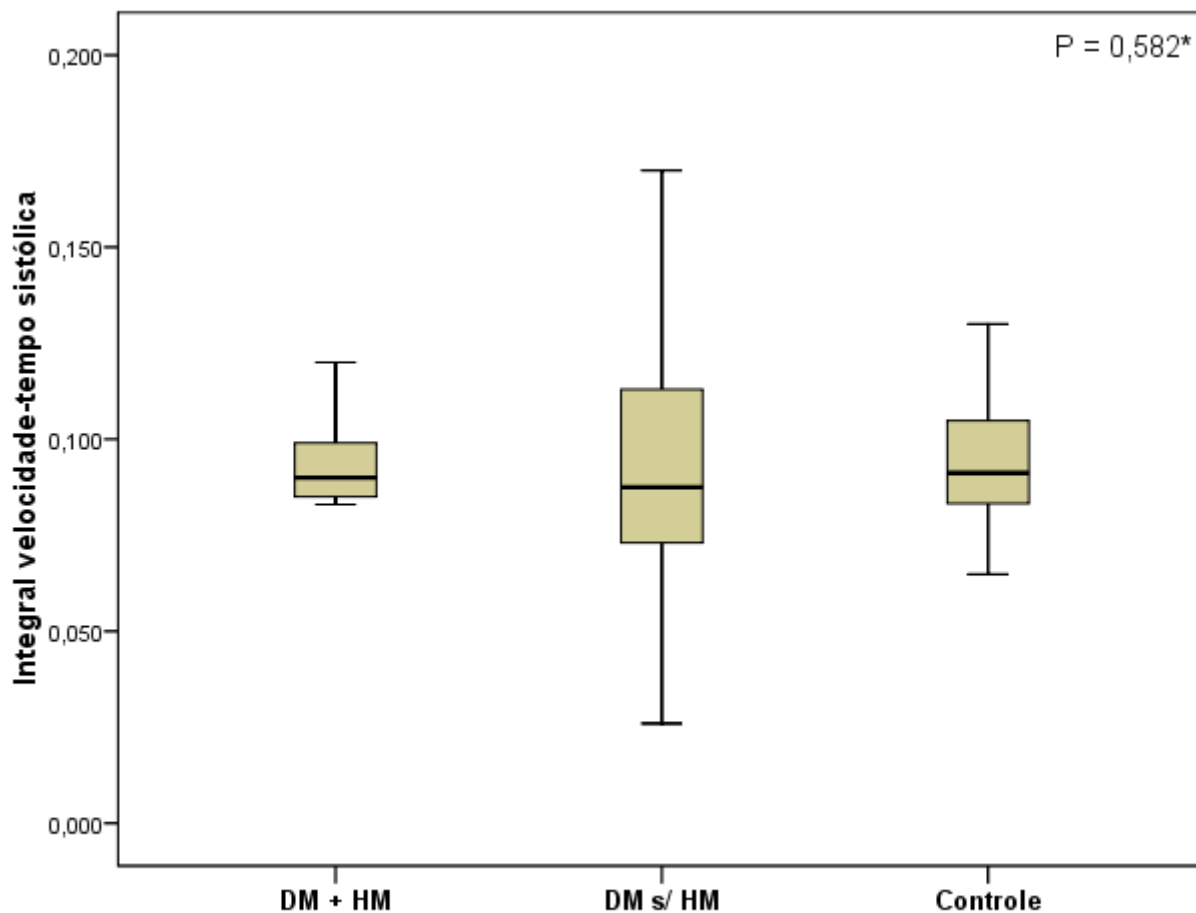
Quando comparada a média da integral velocidade – tempo sistólica entre os três grupos, não foi registrada diferença significativa ($p= 0,58$)

FIGURA 2

Ao comparar-se a média da integral velocidade – tempo diastólica entre os três grupos, observou-se diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de fetos de gestantes diabéticas ($p= 0,001$), com maior VTI nesses fetos, independentemente da presença ou não da hipertrofia miocárdica. **FIGURA 3**

Da mesma forma, foi observada diferença estatisticamente significativa entre o índice de fluxo ístmico no grupo de fetos diabéticos em relação aos controles, independentemente de apresentarem hipertrofia miocárdica. ($p= 0,001$). **FIGURA 4**

Figura 2. Comparativo entre a integral velocidade – tempo sistólica nos fetos de pacientes portadoras de DM com e sem hipertrofia miocárdica e nos fetos controles

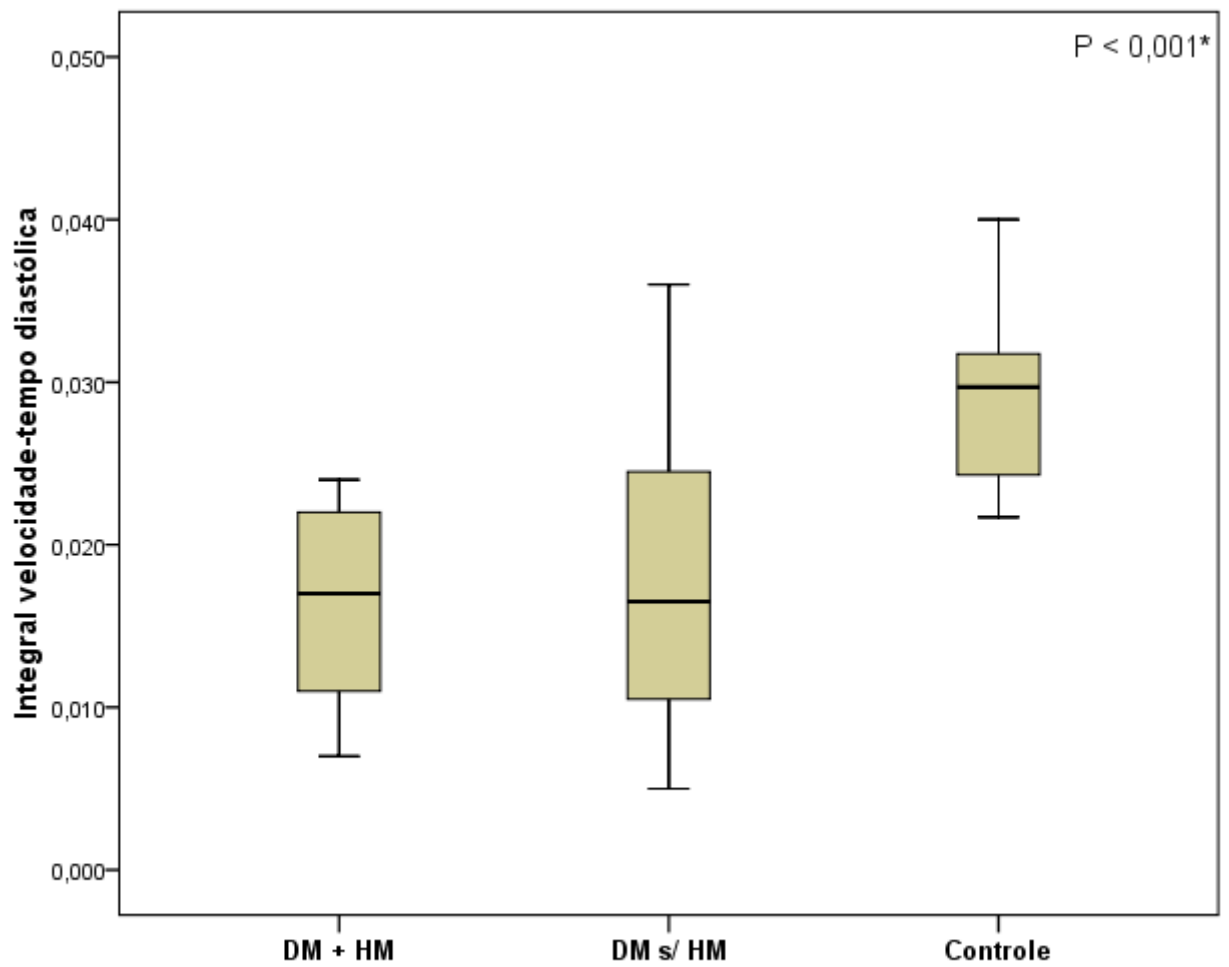


* ANOVA

DM: diabetes mellitus

HM: hipertrofia miocárdica

Figura 3. Comparativo entre a integral velocidade – tempo diastólica nos fetos de mães diabéticas com ou sem hipertrofia miocárdica e os fetos controles. O grupo controle difere significativamente dos grupos DM com e sem HS, pelo teste de comparações múltiplas de Tukey ($P < 0,001$)

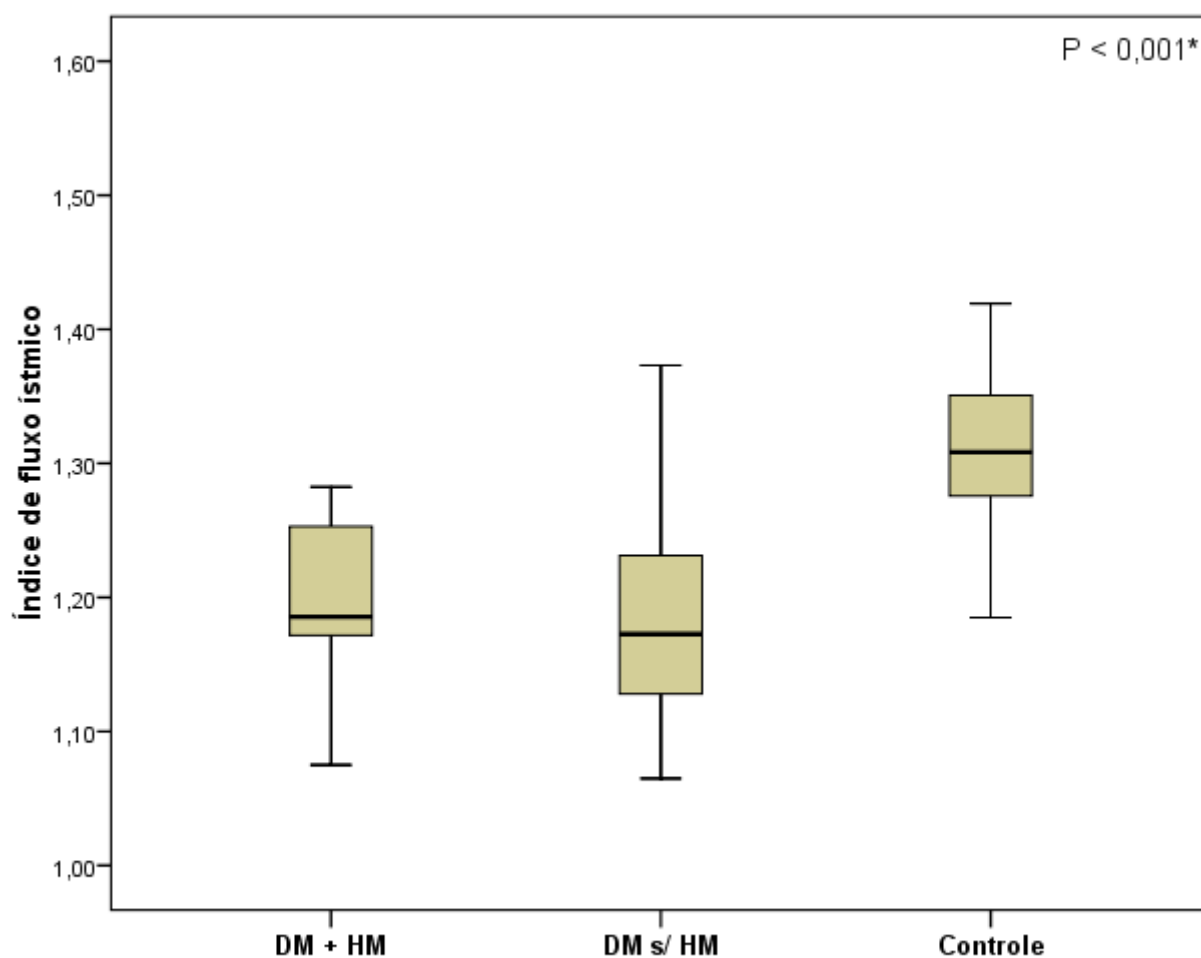


* teste de Tukey

DM: diabetes mellitus

HM: hipertrofia miocárdica

Figura 4: Comparativo entre o índice de fluxo ístmico nos fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia miocárdica e nos fetos controles. O grupo controle difere significativamente dos grupos DM com e sem HS, pelo teste de comparações múltiplas de Tukey ($P < 0,001$)



* teste de Tukey

DM: diabetes mellitus

HM: hipertrofia miocárdica

DISCUSSÃO:

No presente estudo foi avaliado o *Doppler* do istmo aórtico em fetos de mães diabéticas (com e sem hipertrofia miocárdica) , comparando-o com os achados em fetos de mães normais. Foi demonstrado que fetos de mães diabéticas, independente da presença de hipertrofia septal, apresentam menor IVT diastólica, e conseqüentemente, menor índice de fluxo através do istmo do que fetos de mães com glicemia normal, confirmando a hipótese conceitual. Essa alteração pode ser decorrente do comprometimento da função diastólica fetal secundária ao diabetes materno prévio ou gestacional, com ou sem hipertrofia ventricular esquerda e aumento da massa muscular, com conseqüente diminuição da complacência.

O único *shunt* verdadeiro da circulação fetal, segundo Fouron²⁴ é o istmo aórtico. **(Figura 1)** Devido à disposição dos dois circuitos arteriais em cada lado deste *shunt*, o sangue ejetado pelos ventrículos esquerdo e direito tem efeito oposto na direção do fluxo através do istmo. A contração do ventrículo esquerdo irá causar fluxo anterógrado, enquanto a contração do ventrículo direito terá o efeito oposto. O padrão sistólico final do fluxo ístmico irá ser determinado pelas contribuições relativas dos volumes ejetados nas contrações dos ventrículos esquerdo e direito, assim como o balanço entre a impedância vascular do segmento superior e inferior do feto.

Em diástole, quando as duas válvulas semilunares estão fechadas, a direção do sangue no istmo irá ser influenciada somente pelas duas impedâncias vasculares a jusantes, especialmente no cérebro pelo segmento superior, e na placenta pelo sistema vascular subdiafragmático. A velocidade

de fluxo ao *Doppler* em fetos normais será anterógrada, tanto na sístole como na diástole, devido à baixa impedância vascular da placenta.

O diabetes mellitus materno gestacional é muito frequentemente acompanhado de comprometimento da função diastólica fetal, especialmente pela hipertrofia miocárdica relativa e, conseqüentemente, pela diminuição da complacência ventricular. A abordagem clássica para o estudo da função de enchimento ventricular é a análise das velocidades dos fluxos atrioventriculares^{20,23}. Estudos de parâmetros alternativos para avaliação da função diastólica ventricular esquerda em fetos de mães diabéticas⁵⁻⁷ demonstraram a utilidade do índice de excursão do *septum primum*¹⁰⁻¹³, da fração de encurtamento global do átrio esquerdo²¹, da impedância venosa pulmonar^{16,19}, do índice de pulsatilidade do ducto venoso¹⁹ e do fluxo pelo forame oval¹³. Esses estudos demonstraram que os fetos de mães diabéticas podem ter uma pré-carga mais elevada do que os controles normais, particularmente como resultado do aumento da massa miocárdica e da hipertrofia ventricular esquerda³³.

A alteração na função diastólica do ventrículo esquerdo, com diminuição do relaxamento e da complacência, traz como conseqüência modificações na dinâmica atrial esquerda. Esta, por sua vez, reflete-se em uma maior impedância ao fluxo pelas veias pulmonares e ao fluxo pelo forame oval, assim como à mobilidade do *septum primum*. Especulou-se que esta maior tendência à restrição ao fluxo para o ventrículo esquerdo, e conseqüentemente

ao fluxo anterógrado para a aorta descendente, associada a um fluxo compensatório menos limitado a partir do ventrículo direito para o ducto, possa interferir no fluxo anterógrado através do istmo aórtico, especialmente se isto ocorrer na diástole, trazendo, como conseqüência, uma tendência de diminuição do índice de fluxo ístmico.

Parâmetros mais sensíveis da avaliação da disfunção diastólica podem detectar mais precocemente a sua presença, antes mesmo da evidência de hipertrofia miocárdica^{17,18}, o que pode também ocorrer com o índice de fluxo ístmico. Além disso, no diabetes materno ocorrem outras alterações intrínsecas no coração fetal que podem interferir na distensibilidade ventricular independente do aumento da massa miocárdica. Deve ser considerado o fato de que a hipertrofia miocárdica fetal, no diabetes materno, não é uma variável categórica, mas sim contínua, podendo ocorrer alterações funcionais em fases mais precoces do que a utilizada como ponto de corte para o diagnóstico de hipertrofia, de dois desvios-padrão em relação à média.

A reprodutibilidade da medida do índice de fluxo ístmico já foi amplamente estudada, não tendo, por isso, sido calculada neste trabalho as variabilidades inter e intraobservadores³⁴.

A demonstração de que fetos de mães diabéticas, mesmo ainda sem hipertrofia miocárdica, apresentam ao estudo *Dopplercardiográfico* alteração no índice do istmo aórtico, quando comparados com fetos de gestantes sem esta

patologia, contribui para o avanço do conhecimento e para a melhor avaliação funcional na vida pré-natal.

Bibliografia do artigo:

- 1) Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25: 1862-8.
- 2) Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. **Eur J Pediatr** 1997; 156:262-65.
- 3) Weiner Z, Zloczower M, Lerner A, Zimmer E, Itskovitz-Eldor J. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. **Obstet Gynecol** 1999; 93:948-51.
- 4) Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan Z, Hernberger L, Sharland G. Textbook of fetal Cardiology. London: Greenwich Medical Media. 2000: 55-102.
- 5) Danford DA, Huhta JC, Murphy DJ. Doppler echocardiographic approaches to ventricular diastolic function. **Echocardiography** 1986; 3:33-40.
- 6) Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. **Mayo Clin Proc** 1989; 64: 71-81
- 7) Weber HS. Serial echocardiographic Doppler evaluation of diastolic function in the normal fetus. **Cardiol Young** 1996; 6: 32-6.
- 8) Zielinky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EL, Piccoli Jr AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J, Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. **Braz J Med Biol Res** 2004; 37: 31-6.

- 9) Menezes HS, Bara M, Bello A, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in an experimental model of gestational diabetes. **Cardiol Young** 2001; 11:609-13.
- 10) Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third trimester fetuses with myocardial hypertrophy. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2003; 21:445-50.
- 11) Amaral HB, Zielinsky P, Silveira AF, Costabeber I, Nicoloso LH, Souza Filho OC, Salum M, Manica JL, Zanettini JS, Costabeber AM. Morphological basis for the study of the interatrial septum in the human fetus. **Arq Bras Cardiol** 2007; 88:559-564.
- 12) Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. **Cardiol Young** 1998; 8: 67-70.
- 13) Zielinsky P, Salum M, Satler F, Gus EI, Nicoloso LH, Manica JL, Piccolli Jr AL. Mobility of the septum primum does not depend on the foramen ovale diameter in normal fetuses. **Arq Bras Cardiol** 2004, 83 (4):304-7; 300-3.
- 14) Miyague Ni, Ghidini A, Miyague LLT. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. **Fetal Diagn Ther** 1997; 12: 72-75.
- 15) Zielinsky P, Firpo C, Aramayo AM, Nicoloso LH, Gus E, Piccoli A et al. Does fetal ventricular diastolic function influence the mobility of the primary septum flap valve? **Cardiol Young** 2002;12(supl.1): 39
- 16) Zielinsky P, Piccoli A, Gus EI, Mânica JL, Satler F, Nicoloso LH, Luchese S, Marcantonio S, Scheid M, Hatém D. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. **Circulation** 2003; 108:2377-80.

- 17) Hatém MAB, Zielinsky P, Hatém D, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. **Cardiol Young** 2008; 18: 1-106.
- 18) Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatém D, Scheid M, Manica JL, Gus EI, Satler F, Piccoli Jr AL. Ductus venous flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetics mothers. **Arq Bras Cardiol** 2004; 83: 45-50.
- 19) Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus EI, Manica JL, Satler F, Vaz H, Nicoloso LH, Luchese S, Scheid M, Macantonio S, Hatém MAB. Pulmonary vein pulsatility in fetuses of diabetic mothers: prenatal Doppler echocardiografic study. **Arq Bras Cardiol** 2003; 81:604-7.
- 20) Macklon N, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. **Brit J Obstet Gynecol** 1998;105:661-66
- 21) Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli Jr A, Gus EI, Manica JL, Scheid M, Marcantonio S, Hatém D. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. **Arq Bras Cardiol** 2004; 83 (6), december.
- 22) Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. **Echocardiography**, 1991; 8: 661-67.
- 23) Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Chen C. Evolution of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. **Clin Cardiol** 1998;21:5-9
- 24) Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2003;22:441-447 editorial

- 25) Acharya G. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:628-633
- 26) Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Mivalaz Y, Proulx F, Bureau N, Bigras JL, Brassard M. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:690-693.
- 27) Del Rio M, Martínez JM, Figueras F, Behnasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacós E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:41-47.
- 28) Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 39-43.
- 29) Hernandez-Andrade E , Crispi J A, Benavides-Serralde W, Plasencia E, Eixarch E, Acosta-Rojas R, Figueras F, Nicolaides K. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 430-436.
- 30) Vimpeli T, Huhtala H, Wilsgaard T, Acharya G. Fetal aortic isthmus blood flow and the fraction of cardiac output distributed to the upper body and brain at 11- 20 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:690-693.

- 31) Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, et al. Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. ***Am J Obstet Gynecol*** 1993; 168: 1139-45
- 32) Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Natural history of myocardial hypertrophy and its association with hyperinsulinism in infants of diabetic mothers. ***Arq Bras Cardiol*** 1997;69:389-94
- 33) Hagemann L, Zielinsky P. Prenatal study of hypertrophic cardiomyopathy and its association with insulin levels in fetuses of diabetic mothers. ***Arq Bras Cardiol*** 1996; 66 (4): 193-8.
- 34) Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Infante-Rivard C, Proulx F. Reference Values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2003; 21:441-444.

3 ARTIGO EM INGLÊS

AORTIC ISTHMUS BLOOD FLOW IN FETUSES OF DIABETIC MOTHERS

4. Article (original article – to be submitted)

Aortic isthmus blood flow in fetuses of diabetic mothers

Short title: Isthmus index in diabetes

Renato Frajndlich, Paulo Zielinsky, Luiz Henrique Nicoloso, João Luiz Manica, Antonio Luiz Piccoli Jr., Marina Moraes, Luciano Bender, Júlia Silva, Patrícia Pizzato

Fetal Cardiology Unit, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia. Av. Princesa Isabel, 370. Porto Alegre, RS, Brazil. 91520-480. Phone/fax: 55 51-3230.3600 – Extension: 3757/3877.

e-mail: refra@terra.com.br; zielinsky@cardiol.br; pesquisa@cardiologia.org.br

Supported in part by FAPERGS and CNPq

ABSTRACT

Introduction. *Fetuses of diabetic mothers show changes in diastolic function with decreased left ventricular compliance, often due to myocardial hypertrophy (MH). The influence of left ventricular dysfunction on aortic isthmus blood flow in fetuses of diabetic mothers is not known.*

Objective *To test the hypothesis that the aortic isthmus flow index (IFI) is lower in fetuses of diabetic mothers than in fetuses of non-diabetic mothers.*

Methods *We performed a cross-sectional observational study to assess the IFI in fetuses, with ($n = 13$) and without ($n = 37$) MH, of mothers with diabetes mellitus and in fetuses of non-diabetic mothers ($n = 23$).. Analysis of variance and Tukey test were used to assess differences among the groups.*

Results *There were no differences in maternal or gestational age among the groups. In fetuses of diabetic mothers, the mean IFI in fetuses with MH was 1.19 ± 0.06 and in fetuses without MH it was 1.18 ± 0.09 . The mean IFI in fetuses of non-diabetic mothers was 1.32 ± 0.07 ($P < 0.001$).*

Conclusions *The IFI in fetuses of diabetic mothers is significantly lower than in fetuses of non-diabetic mothers. A decrease in left ventricular compliance could increase impedance of flow to the aortic isthmus, resulting in a lower IFI.*

Key words: Fetal myocardial hypertrophy, maternal diabetes, fetal diastolic function, isthmus blood flow index.

INTRODUCTION

Improvements in healthcare for pregnant diabetic women and adequate management have led to reductions in associated morbidity and mortality; however, neonatal complications remain more frequent in these women than in women in the general population^{1,2}. Fetal myocardial hypertrophy is found in about one-third of fetuses of diabetic mothers³.

Echocardiography is the primary tool used to assess fetal cardiac function^{4,5}. Left ventricular diastolic dysfunction is highly prevalent early in fetal life, even before the appearance of myocardial hypertrophy. Various echocardiographic parameters have been used to assess fetal diastolic function abnormalities⁶⁻²³.

The aortic isthmus, the only true shunt of fetal circulation, directs fetal blood flow to the cephalic part of the body, as well as to the descending aorta and the umbilical artery²⁴⁻²⁵. Normally, there is anterograde flow through the aortic isthmus during both systole and diastole²⁶⁻²⁸ (Figure 1).

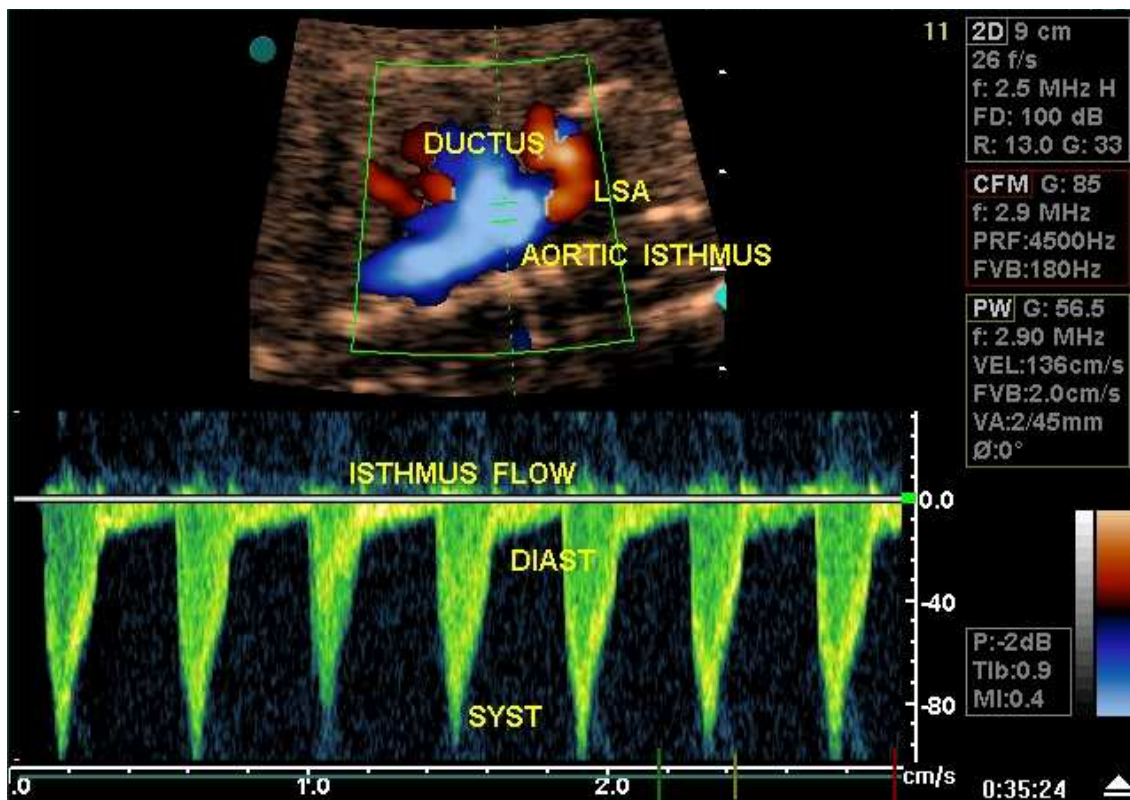


Figure 1 Flow through the aortic isthmus, located between the origin of the left subclavian artery and the aortic end of the ductus. Both antegrade systolic and diastolic flow are present.

The aortic isthmus blood flow index (IFI), described by Fouron²⁴ is obtained by adding the systolic and diastolic velocity-time integrals and dividing the sum by the systolic velocity-time integral. This index represents the contributions of both ventricles to ejection, in relation to load conditions and cerebroplacental balance. Thus, IFI values can be altered when this balance is affected by hypoxia, increased placental resistance, decreased cerebral circulation resistance, or changes in cardiac preload and afterload. Therefore, a decrease in the aortic isthmus flow is an indication of functional impairment²⁵⁻³⁰. Changes in left ventricular diastolic function in fetuses of diabetic mothers may

interfere with left atrial dynamics and with the antegrade flow to the descending aorta, potentially affecting aortic isthmus blood flow and the IFI.

This study tested the hypothesis that the IFI in fetuses (with or without myocardial hypertrophy) of diabetic mothers is lower than that in fetuses of non-diabetic mothers.

PATIENTS AND METHODS

Consecutive fetuses (gestational age, 25 weeks to term) of mothers with pregestational or gestational diabetes mellitus were included in the study. The fetuses were examined by obstetrical ultrasound and fetal echocardiography during a period of two years. Mothers had been referred to the Fetal Cardiology Unit of the Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul by several prenatal services in the city.

The sample of fetuses from diabetic mothers comprised 13 fetuses with myocardial hypertrophy and 37 fetuses without myocardial hypertrophy. The control group comprised normal fetuses of similar gestational age from disease-free mothers who were examined by routine fetal echocardiography to screen for cardiac abnormalities. None of the fetuses showed Doppler changes in the uterine, umbilical, or middle cerebral arteries.

Fetuses were excluded if they were out of the gestational age range or had any morphological or functional cardiac abnormality, with the exception of septal hypertrophy.

Diabetes during pregnancy was diagnosed according to the Counstan and Carpenter test.³¹ Data about gestational age, confirmed by measurements of biparietal diameter and femur length, were collected during obstetric ultrasound. Fetal echocardiography was performed using Acuson ASPEN equipment with 4-7 MHz curved-array transducers or 2.25-4 MHz phased array transducers. Myocardial hypertrophy was established when septal thickness was greater than two standard deviations of the mean by M mode or two-dimensional image, according to a wide accepted nomogram.³²

The IFI was obtained by performing pulsed-wave Doppler flow analysis. IFI was calculated as the ratio between the sum of systolic and diastolic velocity-time integrals and the systolic velocity-time integral ($[(svi+dvi)/svi]$).

Continuous data are presented as means \pm standard deviations. Analysis of variance (ANOVA) and Tukey test were used to assess differences among the three groups, with $\alpha < 0.05$. Data were analyzed using the statistical package SPSS 15.0.

RESULTS

Fetuses of 73 pregnant women were examined: 50 mothers (68.5%) had gestational or pregestational diabetes; 23 (31.5%) did not have diabetes and were included in the control group. Thirteen of the fetuses (26%) of diabetic mothers had septal hypertrophy, and 37 (74%) did not.

Mean maternal age was 30.9 ± 6.5 years (range, 15 to 43 years). Mean gestational age was 31.59 ± 0.03 weeks (range, 25 to 39 weeks; (Table 1).

Table 1 Characteristics of the three study groups: fetuses with myocardial hypertrophy from diabetic mothers; fetuses without myocardial hypertrophy from diabetic mothers, and fetuses of non-diabetic mothers

	Total	D + MH	D w/o MH	Controls	P
N	73	13	37	23	
Age (years)	30.9 ± 6.5	33.0 ± 7.3	29.6 ± 7.3	31.8 ± 3.9	0.201
GA (weeks)	31.6 ± 2.9	31.9 ± 3.5	31.5 ± 3.2	31.6 ± 2.2	0.948
Systolic VTI (s)	0.093 ± 0.025	0.087 ± 0.022	0.095 ± 0.031	0.095 ± 0.016	0.582
Diastolic VTI (s)	0.021 ± 0.010	0.016 ± 0.006 ^a	0.017 ± 0.009 ^b	0.029 ^{ab} ± 0.006	< 0.001 [*]
Calculated IFI	1.228 ± 0.098	1.193 ± 0.063 ^a	1.185 ± 0.088 ^b	1.315 ^{ab} ± 0.069	< 0.001 [*]

*ANOVA, analysis of variance

a, b, ab: Tukey multiple comparison test. Mean values marked with the same letter differ significantly (P < 0.05)

D, diabetes; MH, myocardial hypertrophy; GA, gestational age; VTI, velocity-time integral; IFI, aortic isthmus flow index

The group of patients with diabetes and fetuses with myocardial hypertrophy had a higher mean maternal age (33.0 ± 7.3), but there was no statistically significant difference in mean maternal age among the three groups ($P = 0.20$). Gestational age did not differ among the three groups ($P = 0.95$).

Of the 73 fetuses examined, none showed increased resistance in the uterine arteries for the period of gestation they were in, nor did they show changes in the resistance indices in the umbilical and middle cerebral arteries (Table 2).

Table 2 Results of Doppler analysis of uterine, umbilical, and cerebral arteries

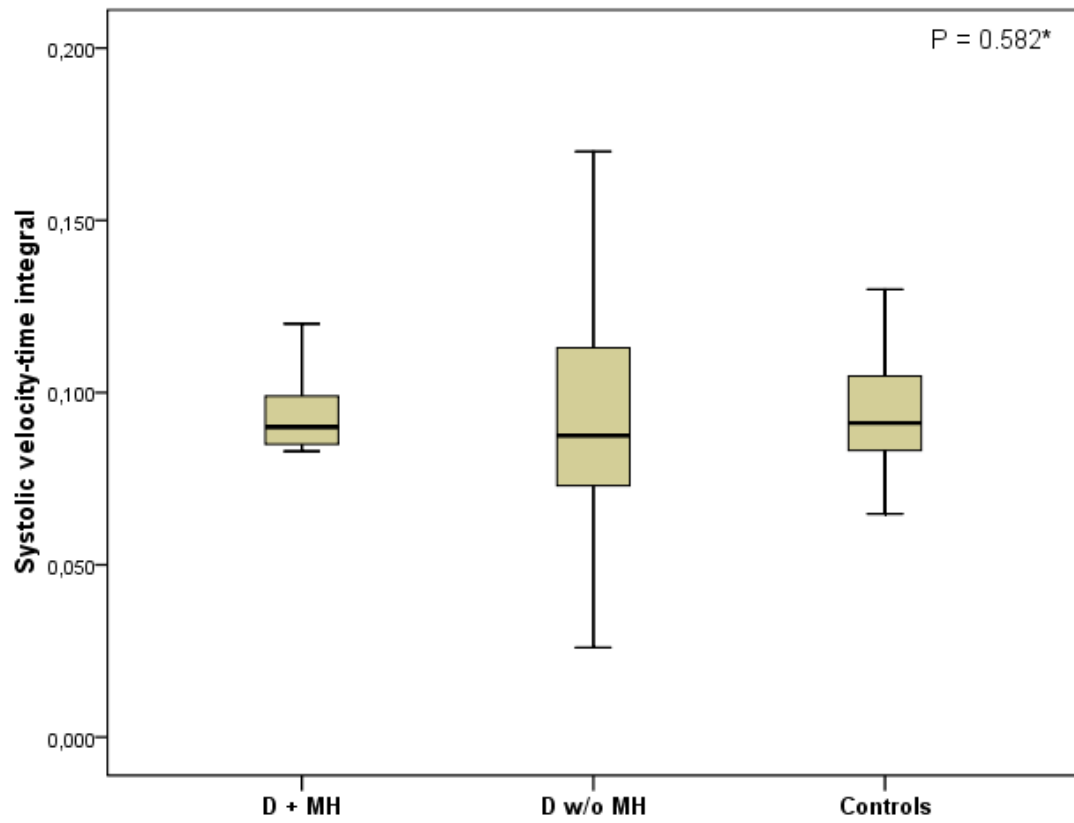
	Total	D + MH	D w/o MH	Controls	P
n	73	13	37	23	
Age (years)	31.6 ± 2.9	31.9 ± 3.5	31.5 ± 3.2	31.6 ± 2.2	0.948
UA RI	0.58 ± 0.15	0.50 ± 0.11	0.49 ± 0.06	0.61 ± 0.16	0.901
MCA RI	0.70 ± 0.20	0.77 ± 0.21	0.60 ± 0.30	0.75 ± 0.14	0.843
UA PI	0.97 ± 0.65	0.95 ± 0.55	0.90 ± 0.57	0.88 ± 0.40	0.774
MCA PI	2.33 ± 0.25	2.48 ± 0.21	2.60 ± 0.20	2.20 ± 0.22	0.555
S/D UtA	1.9 ± 0.13	1.7 ± 0.16	1.8 ± 0.16	1.6 ± 0.19	0.932

UA RI, umbilical artery resistance index; MCA RI, middle cerebral artery resistance index; UA PI, umbilical artery pulsatility index; MCA PI, middle cerebral artery pulsatility index; S/D UtA , mean systolic/diastolic velocities ratio in uterine arteries; D, diabetes; MH, myocardial hypertrophy

There were no significant differences in the mean systolic velocity-time integrals among the three groups ($P = 0.58$; Figure 2). Comparing the mean diastolic velocity-time integrals among the three groups, there was a significant lower velocity-time integral in fetuses of diabetic mothers, regardless of the presence of myocardial hypertrophy, than in the control fetuses ($P = 0.001$; Figure 3).

Similarly, the mean IFI of fetuses (with and without hypertrophy) of diabetic mothers was significantly lower than the mean IFI of the control fetuses ($P = 0.001$; Figure 4).

Figure 2 The systolic velocity time integrals of fetuses (with and without myocardial hypertrophy) of diabetic mothers and fetuses of non-diabetic mothers.

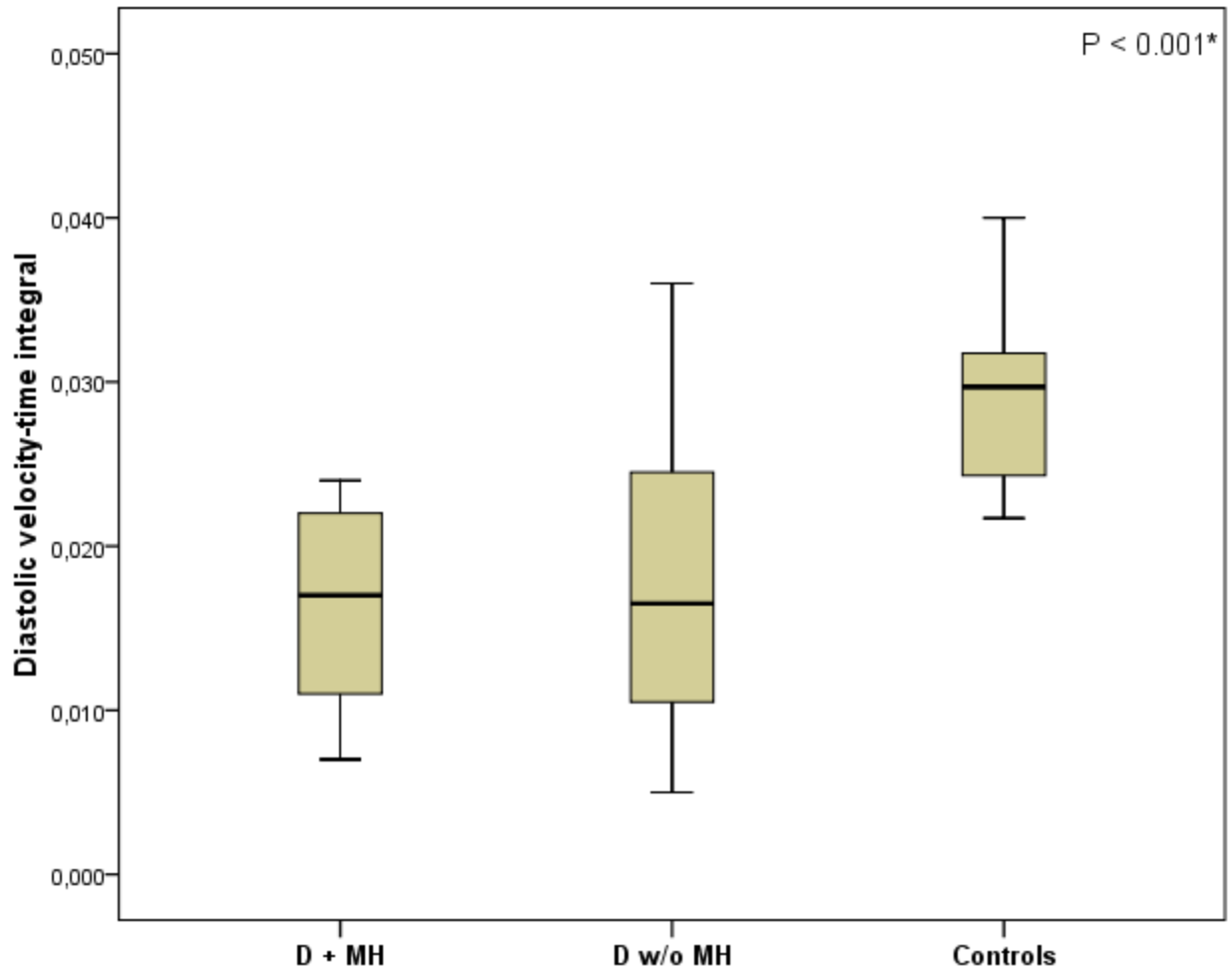


* ANOVA

D: diabetes

MH: myocardial hypertrophy

Figure 3 The diastolic velocity-time integrals (VTIs) of fetuses (with and without myocardial hypertrophy) of diabetic mothers and fetuses of non-diabetic mothers.

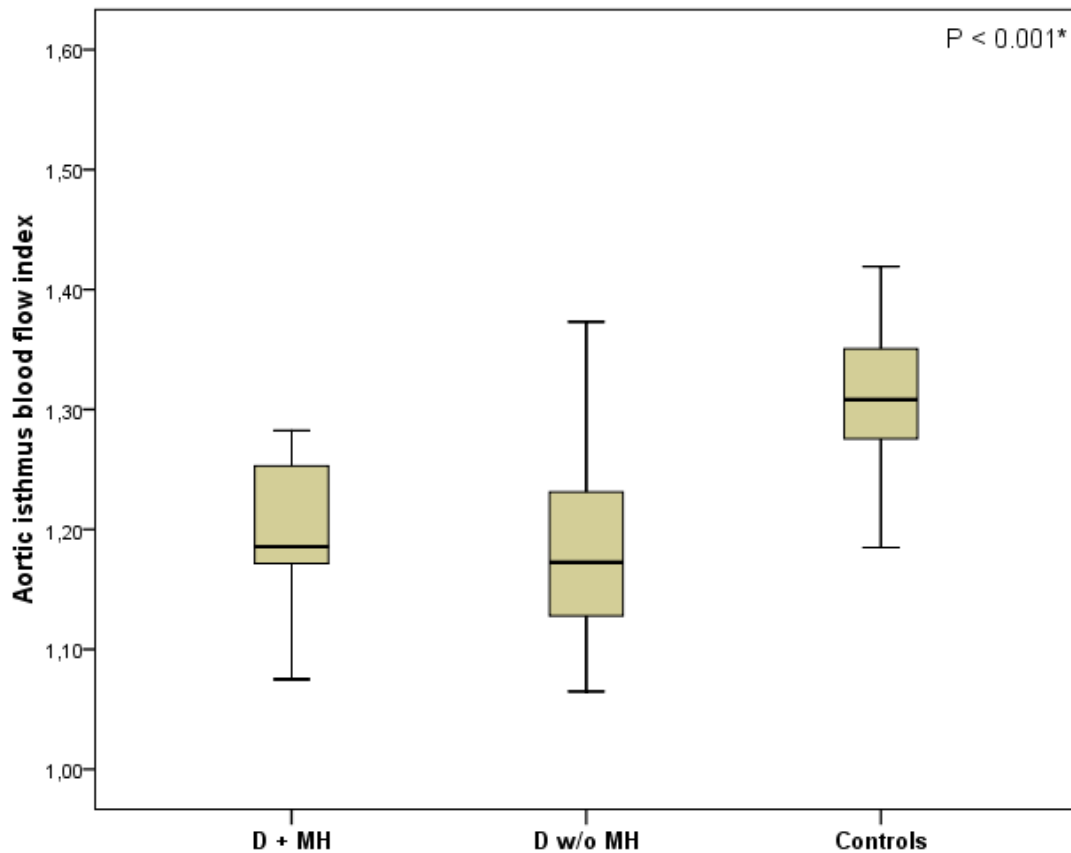


* Tukey test

D: diabetes

MH: myocardial hypertrophy

Figure 4 Aortic isthmus flow indices of fetuses (with or without myocardial hypertrophy) of diabetic mothers and fetuses of non-diabetic mothers.



* Tukey test

D: diabetes

MH: myocardial hypertrophy

DISCUSSION

This study compared the dynamics of flow through the aortic isthmus in fetuses of mothers with diabetes to the flow through the aortic isthmus of fetuses of non-diabetic mothers. Fetuses of diabetic mothers, regardless of the presence of myocardial hypertrophy, had lower velocity-time integrals, and, as

a result, lower IFIs than fetuses of mothers with normal glucose levels, confirming our initial hypothesis. This phenomenon may be secondary to impaired fetal diastolic function resulting from decreased left ventricular compliance caused by maternal pregestational or gestational diabetes.

According to Fouron, the only true shunt of fetal circulation is the aortic isthmus (Figure 1).²⁴ Because of the arterial circulation on each side of this shunt, blood ejected through the left versus the right ventricles has an opposing effect on the direction of flow through the isthmus. Contraction of the left ventricle will result in antegrade flow in systole, whereas contraction of the right ventricle will result in the opposite effect. The final systolic pattern of aortic isthmus blood flow will be determined by the relative contributions of the ejected volumes during contractions of the left and right ventricles, as well as the balance between the impedances of the upper and lower fetal body.^{26,27}

During diastole, when the two semilunar valves are closed, the downstream direction of the isthmus blood flow will be affected only by the vascular impedances in the brain and in the placenta. Doppler flow velocity in the aortic isthmus in normal fetuses is antegrade in both systole and in diastole because of the low vascular impedance of the placenta.

Maternal diabetes frequently causes impaired fetal diastolic function due to myocardial hypertrophy and the consequent decrease in ventricular compliance. The classical approach to the study of ventricular function is the analysis of atrioventricular flow velocities.^{20,23} Studies of alternative parameters to assess left ventricular diastolic function in fetuses of mothers with diabetes⁵⁻⁷ have demonstrated alterations in the septum primum excursion index,^{10,13} global left

atrial shortening,²¹ pulmonary vein impedance,^{16,19} pulsatility index of ductus venosus,¹⁹ and foramen ovale.¹³ These studies have shown that fetuses of diabetic mothers have a higher preload than do fetuses of normal mothers, particularly, but not exclusively as a result of an increase in myocardial mass and left ventricular hypertrophy.³³

Alterations in diastolic function of the left ventricle, with a decrease in distensibility and compliance, lead to changes in left atrial dynamics, even without myocardial hypertrophy. This, in turn, would lead to a higher flow impedance through the pulmonary veins and the foramen ovale, as well as to a decreased mobility of the septum primum. It is possible that the flow to the left ventricle could be affected, which would also interfere with flow to the descending aorta. A compensatory increase in flow from the right ventricle to the ductus could interfere with antegrade flow through the ductus, especially in diastole, thus affecting the IFI.

More sensitive parameters for assessing diastolic dysfunction might be able to detect its presence earlier, even before evidences of myocardial hypertrophy,^{17,18} and the IFI could show early changes. Moreover, maternal diabetes may cause other intrinsic alterations in the fetal heart that could affect ventricular distensibility regardless of an increase in myocardial mass. Fetal myocardial hypertrophy in maternal diabetes is a continuous variable, not a categorical variable, and functional changes may take place at earlier phases than those traditionally used as cut-off points for diagnosing hypertrophy (two standard deviations of the mean).

Reproducibility of IFI measurements has been studied extensively, precluding the need for intra and interobserver variability calculations.³⁴

Fetuses (with or without myocardial hypertrophy) of diabetic mothers had altered IFIs by Doppler echocardiography as compared to fetuses of disease-free mothers. This finding may help to advance our knowledge about prenatal cardiovascular physiology.

REFERENCES

- 1) Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25: 1862-8.
- 2) Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. **Eur J Pediatr** 1997; 156:262-65.
- 3) Weiner Z, Zloczower M, Ierner A, Zimmer E, Itskovitz-Eldor J. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. **Obstet Gynecol** 1999; 93:948-51.
- 4) Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan Z, Hernberger L, Sharland G. Textbook of fetal Cardiology. London: Greenwich Medical Media Ltda. 2000: 55-102.
- 5) Danford DA, Huhta JC, Murphy DJ. Doppler echocardiographic approaches to ventricular diastolic function. **Echocardiography** 1986; 3:33-40.
- 6) Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. **Mayo Clin Proc** 1989; 64: 71-81
- 7) Weber HS. Serial echocardiographic Doppler evaluation of diastolic function in the normal fetus. **Cardiol Young** 1996; 6: 32-6.
- 8) Zielinky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EL, Piccoli Jr AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J, Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. **Braz J Med Biol Res** 2004; 37: 31-6.

- 9) Menezes HS, Bara M, Bello A, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in an experimental modelo of gestational diabetes. **Cardiol Young** 2001; 11:609-13.
- 10) Firpo C, Zielinsky P. Bahavior of septum primum mobility in third trimester fetuses with myocardial hypertrophy. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2003; 21:445-50.
- 11) Amaral HB, Zielinsky P, Silveira AF, Costabeber I, Nicoloso LH, Souza Filho OC, Salum M, Manica JL, Zanettini JS, Costabeber AM. Morphological basis for the study of the interatrial septum in the human fetus. **Arq Bras Cardiol** 2007; 88:559-564.
- 12) Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. **Cardiol Young** 1998; 8: 67-70.
- 13) Zielinsky P, Salum M, Satler F, Gus EI, Nicoloso LH, Manica JL, Piccolli Jr AL. Mobility of the septum primum does not depend on the foramen ovale diameter in normal fetuses. **Arq Bras Cardiol** 2004, 83 (4):304-7; 300-3.
- 14) Miyague Ni, Ghidini A. Miyague LLT. Fetal breathing moviments are associated with changes in compliance of the left ventricle. **Fetal Diagn Ther** 1997; 12: 72-75.
- 15) Zielinsky P, Firpo C, Aramayo AM, Nicoloso LH, Gus E, Piccoli A et al. Does fetal ventricular diastolic function influence the mobility of the primary septum flap valve? **Cardiol Young** 2002;12(supl.1): 39
- 16) Zielinsky P, Piccoli A, Gus EI, Mânica JL, Satler F, Nicoloso LH, Luchese S, Marcantonio S, Scheid M, Hatém D. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. **Circulation** 2003; 108:2377-80.

- 17) Hatém MAB, Zielinsky P, Hatém D, [Nicoloso LH](#), [Manica JL](#), [Piccoli AL](#), [Zanettini J](#), [Oliveira V](#), [Scarpa F](#), [Petracco R](#). Diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young* 2008; 18: 1-106.
- 18) Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatém D, Scheid M, Manica JL, Gus EI, Satler F, Piccoli Jr AL. Ductus venous flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetics mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 45-50.
- 19) Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus EI, Manica JL, Satler F, Vaz H, Nicoloso LH, Luchese S, Scheid M, Macantonio S, Hatém MAB. Pulmonary vein pulsatility in fetuses of diabetic mothers: prenatal Doppler echocardiografic study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:604-7.
- 20) Macklon N, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998;105:661-66
- 21) Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli Jr A, Gus EI, Manica JL, Scheid M, Marcantonio S, Hatém D. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; vol 83,nº6, december.
- 22) Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography*, 1991; 8: 661-67.
- 23) Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Chen C. Evolution of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998;21:5-9
- 24) Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:441-447 editorial.

- 25) G. Acharya. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:628-633.
- 26) Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Mivalaz Y, Proulx F, Bureau N, Bigras JL, Brassard M. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:690-693.
- 27) Del Rio M, Martínez JM, Figueras F, Behnasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacós E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:41-47.
- 28) Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 39-43.
- 29) Hernandez-Andrade E , Crispi J A, Benavides-Serralde W, Plasencia E , Eixarch E, Acosta-Rojas R, Figueras F, Nicolaides K. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 430-436.
- 30) Vimpeli T, Huhtala H, Wilsgaard T, Acharya G. Fetal aortic isthmus blood flow and the fraction of cardiac output distributed to the upper body and brain at 11- 20 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:690-693.

- 31) Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, et al. Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. ***Am J Obstet Gynecol*** 1993; 168: 1139-45
- 32) Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Natural history of myocardial hypertrophy and its association with hyperinsulinism in infants of diabetic mothers. ***Arq Bras Cardiol*** 1997;69:389-94
- 33) Hagemann L, Zielinsky P. Prenatal study of hypertrophic cardiomyopathy and its association with insulin levels in fetuses of diabetic mothers. ***Arq Bras Cardiol*** 1996; 66 (4): 193-8.
- 34) Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Infante-Rivard C, Proulx F. Reference Values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2003; 21:441-444.

4 APÊNDICES

4.1 TERMO DE CONSENTIMENTO

(TÍTULO DO ESTUDO)

(Nome completo do paciente - preencher em letra de forma)	Idade
--	--------------

Sexo

O abaixo assinado e identificado, sob a responsabilidade do médico que assina este documento, declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que submete-se de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

- 1°- Este estudo tem o objetivo de comparar a função cardíaca de fetos de mães com diabetes melito, com fetos de mães sem esta patologia.
- 2°- Foram explicadas as justificativas e os objetivos da pesquisa.
- 3°- Foram explicados os procedimentos que serão utilizados: entendi que se eu participar deste estudo será feito ecocardiograma fetal, junto a outros procedimentos ou testes que se fizerem necessários.
- 4°- Foram descritos os benefícios que poderão ser obtidos: os benefícios esperados deste estudo são melhor compreensão do desenvolvimento do feto em mães com diabetes melito.

5º - Foi dada garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o meu tratamento.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, sobre os meus direitos como participante do mesmo ou se penso que fui prejudicada pela minha participação, posso chamar o Dr. Paulo Zielinsky (investigador) no telefone 3230-3636.

6º - Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do Estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento.

7º - Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à minha privacidade.

8º - Foi assumido o compromisso de proporcionar-me informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade em continuar participando.

9º - Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

A minha assinatura neste *Consentimento Livre e Esclarecido* dará autorização ao patrocinador do estudo, ao comitê de ética do hospital, e a organização governamental de saúde de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

Porto Alegre, _____, _____, _____.

Assinatura _____ do _____ paciente:

Assinatura _____ do _____ Médico Responsável:

Nome do médico responsável: Dr. Paulo Zielinsky

CREMERS N°: 5857

Declaro que este formulário foi lido

para _____

(nome do paciente) em ____/____/____ (data)

por _____ (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

Nome

4.2 PROTOCOLO DE COLETAS DE DADOS

Dados de Identificação e Demográficos

Nome:

Idade:

Gesta: P A IG **Diabetes**
PrévioGestaci Não

Nível glicêmico

Uso de Insulina Sim Não

Outras drogas Diâm. Biparietal

Antecedentes

Renda

Até 3 SM

5 - 10

3 - 5 SM

SM

> 10 SM

Escolaridade

1º Grau

2º Grau

Superior

PG

Especiali

Incomplet

Incompl

Incomplet

Mestrado
Doutorad

o

eto

o

o

Completo

Pós-

Completo

o

Completo

Grad

Frequência cardíaca:**Diâmetro biparietal:****Forame****Oval**

Diâmetro FO:

Pico sistólico

Diâmetro AE:

Pico diastólico

Excursão máx do SP:

Pico pré-sistólico

Índice de excursão:

Índice de pulsatilidade

Ducto venoso

Vel sistólica (s)

Vel diastólica (d)

Vel pré-sistólica (a)

Índice de pulsatilidade

Veia pulmonar

Vel sistólica (s)

Vel diastólica (d)

Índice de pulsatilidade

Vel pré-

sist (a)

Átrio esquerdo

Diam máx(tele-sist)

Diam mín (pré-sist)

Fr. Encurt.

Ventrículo Esquerdo

Espessura septal

Espessura parede post

Diâm sist VE

Diâm diast VE

Fluxo

Mitral Onda E Ao

Onda A

Tric Onda E AP

Onda A

Tei: (A-B /B) VE A

B

VD

A

B

Índice de relaxamento isovolumétrico**Tempo de contração isovolumétrico****Istmo Aórtico**

VTI sistólico:

VTI diastólico:

IFI (S+D /S)

Artéria umbilical

IP

IR

Artéria cerebral média

IP

IR

Artéria uterina

S/D

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](#)