

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**COMPORTAMENTO DO FLUXO PELO FORAME  
OVAL EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM  
HIPERTROFIA MIOCÁRDICA**

**MARLUI MESQUITA SCHEID**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**COMPORTAMENTO DO FLUXO PELO FORAME  
OVAL EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM  
HIPERTROFIA MIOCÁRDICA**

**MARLUI MESQUITA SCHEID**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção de título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2003

**S318c** Scheid, Marlui Mesquita

Comportamento do fluxo pelo forame oval em fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica / Marlui Mesquita Scheid ; orient. Paulo Zielinsky. – 2003.

72 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Miocardiopatia hipertrófica 2. Septo cardíaco : Fisiopatologia 3. Defeitos do septo 4. Feto : Fisiopatologia 5. Gravidez em diabéticas I. Zielinsky, Paulo II. Título.

NLM: WS 290

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

***Dedico*** este trabalho ao meu marido Ilson,  
meu companheiro e incentivador, que soube,  
com muito amor, com enorme paciência,  
estar sempre ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Paulo Zielinsky, modelo de pessoa, médico e pesquisador, agradeço a orientação, o estímulo permanente e a amizade; incluo-me entre os alunos que o admiram e seguem, reconhecendo a sua capacidade singular de criar e percorrer linhas de pesquisa de consagrada relevância em Cardiologia Fetal e Pediátrica.

Ao meu filho Igor, participe desta importante etapa de minha vida, agradeço emocionada o amor, a ternura, a paciência e o incentivo.

Aos meus pais Luiz Carlos e Wilma Marlene, e meus irmãos Karl, Bianca e Luimar, dedico parte importante da conquista, fruto de uma estrutura ímpar de afeto e apoio, no passado e no presente.

Aos acadêmicos e bolsistas de Iniciação Científica do IC-FUC João L. Mânica, Antônio Piccoli, Fabíola Satler e, especialmente, Eduardo Ioschpe Gus agradeço a inestimável ajuda e participação em todo o projeto. Vislumbro em vocês um futuro brilhante na Medicina!

Aos colegas e amigos Drs. Luiz Henrique Nicoloso e Silvana Marcantônio registro o meu agradecimento pela colaboração e incentivo.

---

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da UFRGS a oportunidade concedida e a compreensão que viabilizou, em momento tão lindo de minha vida, ao tornar-me mãe, a conclusão deste grau acadêmico.

Aos Professores Luciano Moreira e Raul Melere, e demais Coordenadores do Curso de Medicina da ULBRA, agradeço o apoio e a confiança depositada em meu trabalho. Estendo a gratidão aos colegas professores da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da ULBRA.

Para a Vânia Hirakata, responsável pela análise estatística da pesquisa, o meu agradecimento.

Agradecendo à Dra. Márcia Gianlupi, estendo a minha gratidão aos demais familiares, amigos e colegas, aqui não nominados, que, de uma ou outra forma, concorreram para o desfecho desta Dissertação.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Diabetes na Gestação.....	2
1.2 Hipertrofia Miocárdica Fetal (HMF).....	9
1.3 Função Diastólica Fetal .....	15
1.4 Novos Critérios para Avaliação da Função Diastólica Fetal.....	18
1.6 Fluxo no Forame Oval.....	20
1.7 Hipótese Conceitual.....	24
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
2.1 Geral .....	26
2.2 Específico .....	26
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
3.1 Delineamento.....	28
3.2 População .....	28
3.3 Amostra .....	29
3.4 Grupo Controle.....	29
3.5 Critérios de Exclusão.....	29
3.6 Logística e Técnica Ecocardiográfica.....	30
3.7 Análise Estatística .....	32
3.8 Considerações Éticas .....	32
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>
<b>5 ARTIGO – ..... COMPORTAMENTO DO FLUXO PELO FORAME OVAL EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM HIPERTROFIA MIOCÁRDICA.....</b>	<b>49</b>
Resumo .....	51
Abstract.....	52
Introdução.....	53
Pacientes e Métodos .....	54

---

---

Resultados.....	56
Discussão.....	57
Referências .....	60
<b>ANEXOS .....</b>	<b>71</b>



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AD	–	átrio direito
AE	–	átrio esquerdo
DMG	–	diabetes mellitus gestacional
DV	–	ducto venoso
FDF	–	função diastólica fetal
FO	–	forame oval
HbA1c	–	hemoglobina glicosilada
HMF	–	hipertrofia miocárdica fetal
IP	–	índice de pulsatilidade
PIG	–	pequeno(s) para a idade gestacional
RN	–	recém-nascido
RNMD	–	recém-nascido(s) de mãe diabética
SIV	–	septo interventricular
SP	–	septum primum
TTG	–	teste de tolerância à glicose
VE	–	ventrículo esquerdo

---

---

## **1 INTRODUÇÃO**

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Diabetes na Gestação

O diabetes melito (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ ou da falta de capacidade de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (Alberti & Zimmet, 1998; Gross et al., 2000).

O manejo das gestantes com DM tem sido mais eficaz, resultando em queda importante da morbimortalidade materna e fetal nos últimos anos. Este fato provavelmente se deve aos melhores cuidados peri-concepcionais e a uma atenção mais efetiva à gestante e ao recém-nascido (RN) (Montenegro et al., 2001; Hod [et al.](#), 1996).

A classificação utilizada atualmente baseia-se na etiologia do DM:

- DM tipo 1: ocorre por destruição total das células beta-pancreáticas , resultando em tendência para cetoacidose. Inclui os casos de doença auto-imune.

- DM tipo 2: ocorre por resistência à insulina, em graus variáveis e, ainda, deficiência

relativa na secreção de insulina. A cetoacidose ocorre em situações especiais.

– Outros tipos de DM: inclui várias formas de DM, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças, ou por uso de fármacos diabetogênicos.

– Diabetes mellitus gestacional (DMG): diminuição da tolerância à glicose, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Inclui casos de DM e de intolerância aos carboidratos (Alberti & Zimmet, 1998; Schmidt & Reichelt, 1999).

Constituem fatores de risco para DMG: idade superior a 25 anos, obesidade ou ganho excessivo de peso na gestação atual, deposição central excessiva de gordura corporal, história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, antecedentes obstétricos de malformações fetais, macrossomia ou DMG (Schmidt & Reichelt, 1999; McMahon [et al.](#), 1998; Soloman, 1997).

O diagnóstico do DM é realizado através da medida da glicose no soro ou plasma, após jejum de 8 a 12 horas. Um resultado igual ou superior a 126 mg/dl é considerado positivo. Também se utiliza para diagnóstico o teste de tolerância à glicose (TTG) com administração de 75 gramas de glicose anidra, via oral. O resultado é considerado positivo se a glicose plasmática for superior a 200 mg/dl, 2 horas após a ingestão de glicose (Schmidt & Reichelt, 1999; Gross et al., 2000; Sacks et al., 2002).

Os critérios diagnósticos do DMG não são uniformes. Em nosso meio, tem sido feito o rastreamento na primeira consulta obstétrica. Se a glicemia de jejum for menor que 85 mg/dl e a paciente não apresentar fatores de risco, é repetida a glicemia de jejum entre 24-28 semanas

de gestação. Se, na primeira consulta, a glicemia estiver entre 85 e 110 mg/dl, o rastreamento é considerado positivo e já é realizado o TTG com 75 g de glicose. Se a glicemia for igual ou maior do que 110 mg/dl, indica-se repetir imediatamente a glicemia de jejum, ou realizar o TTG. Sendo confirmada glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl (tolerância à glicose diminuída), ou TTG alterado, confirma-se o diagnóstico de DMG. O TTG é considerado alterado quando a glicemia de jejum for maior ou igual a 126 mg/dl ou 2h após a ingestão da glicose maior ou igual a 140 mg/dl.

O rastreamento do DMG também pode ser realizado entre 24-28 semanas, em 2 etapas: inicialmente incluindo medida da glicemia 1 hora após ingestão de 50 gramas de glicose. No caso do resultado ser maior ou igual a 140 mg/dl, a paciente é encaminhada para a realização de TTG com 75 gramas de glicose (Schmidt & Reichelt, 1999; Gross et al., 2000; Sacks et al., 2002). O Consenso Brasileiro de Diabetes Gestacional sugere o emprego da glicemia de jejum de 110 mg/dl como ponto de corte diagnóstico (Schmidt & Reichelt, 1999).

O diabetes materno tem sido reconhecido como um fator de risco para anomalias congênitas. Diversos estudos demonstram incidências entre 3 a 5 vezes maiores de defeitos estruturais em recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD), comparados à população obstétrica geral (Gutgesell, 1980; Menuti, 1985; Ray, 2001; Gutgesell et al., 1980; Menutti, 1985; Ray et Temple, al., 2001; Temple et al., 2002). As anormalidades congênitas são a maior causa de morte perinatal entre os filhos de mães diabéticas (Cousins, 1983; Jones, 2001; Reece & Hobbins, 1986). Atualmente, 25% dos RNMD apresentam complicações neonatais (Hod et al., 1996).

Becerra et al., em estudo populacional, demonstraram existir uma forte associação entre DM materno e risco absoluto para defeitos do sistema nervoso central, cardiovascular e outros

defeitos congênitos maiores, tais como anencefalia, microcefalia e síndrome da regressão caudal (Becerra et al., 1990). Também é descrito um risco aumentado de malformações estruturais de esqueleto, face, sistema urogenital e trato gastrointestinal (~~Reece, 1986;~~ ~~Albert,~~Reece & Hobbins, 1986; Albert et al., 1996).

As mulheres que não apresentam um controle glicêmico adequado no período da organogênese fetal têm um risco aumentado na gestação de abortamentos espontâneos e de anomalias congênitas (Kitzmilller et al., 1996; American Diabetes Association, 2002). Essa fase da organogênese se completa ao redor da sétima semana pós-concepção, momento em que a mulher pode ainda desconhecer a gestação (Temple et al., 2002).

O cuidado pré-concepcional é fundamental para que se possa reduzir essa incidência de malformações e o risco de abortamento, além de propiciar um melhor controle clínico da paciente com DM (~~Ray, 2001; Albert,~~Ray et al., 2001; Albert et al., 1996; American Diabetes Association, 2002; Temple et al., 2002).

Uma metanálise realizada por Ray et al. evidenciou um risco menor de malformações congênitas nas gestantes que realizaram acompanhamento clínico nos meses que antecederam a gravidez (Ray et al., 2001).

A Associação Americana de Diabetes recomenda que a glicemia de jejum das gestantes diabéticas esteja entre 60 e 95 mg/dl, e que as glicemias pós- prandiais sejam menores do que 140 mg/dl na 1ª hora e menores do que 120 mg/dl na 2ª hora do teste (American Diabetes Association, 1999).

Sabe-se que um controle muito rigoroso da glicemia, com valores abaixo de 86 mg/dl, levam ao aumento da incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (Langer et al., 1989 ).

A gestante diabética tem um maior risco de complicações, como pré-eclâmpsia, hipoglicemia, cetoacidose, infecção e cesariana, quando comparada com gestante sem DM (Jones, 2001; Persson & [Hanson](#), 1998; Dye et al., 1997).

A gravidez complicada pelo DM materno apresenta elevada morbimortalidade, tanto para a gestante como para o feto. Esta condição é bastante freqüente, uma vez que o DM insulino-dependente apresenta incidência de 0,8% e o DMG de 3 a 5% (Schafer & Vetter, 1999; Hod et al., 1996).

Sabe-se que a prevalência do DMG varia de acordo com a idade materna, a paridade e o índice de massa corporal pré-gestacional (Dye et al., 1997).

Segundo Behle e cols., as anomalias congênitas maiores afetam 4 a 12% dos recém-nascidos de mães com diabetes clínico (Behle et al., 1998). Dentre todas as anomalias detectadas, 40 a 50% referem-se a defeitos congênitos do coração (~~Behle, 1998; Shields,~~ [Behle et al., 1998; Shields et al., 1993](#)).

A principal alteração encontrada em filhos de mães diabéticas é a macrossomia, descrita como peso de nascimento maior do que 4.000 g, ou acima do percentil 90 para a idade gestacional, ocorre em 20 a 40% das gestações diabéticas e está relacionada ao hiperinsulinismo fetal em resposta à hiperglicemia materna (Zielinsky & ~~Costa,~~ [et al.](#), 1997; Chatfield, 2001; ~~Reece, 1994; Persson,~~ [Reece & Homko, 1994; Persson & Hanson](#), 1998). A macrossomia predispõe o RN a distócias, tocotraumatismos e asfixia perinatal (Reece & [Homko](#), 1994; Jones, 2001; Montenegro [et al.](#), 2001).

A hiperglicemia materna, com resultante hiperglicemia fetal, estimula as ilhotas pancreáticas fetais a produzir excesso de insulina, o que, por sua vez, promove um aumento

na glicogênese, lipogênese e síntese de proteínas, com conseqüente obesidade e macrosomia fetal (Gutgesell & ~~Speer,et al.~~, 1980; Zielinsky & ~~Costa,et al.~~, 1997; Zielinsky, 1991; Hagemann & Zielinsky, 1992; Persson & Hanson, 1998).

Normalmente, o nível de insulina permanece praticamente inalterado nos dois primeiros trimestres da gestação e aumenta em 50% no último trimestre. A causa desse aumento se explica pelas elevações dos níveis de estrógeno e progesterona, que são capazes de causar uma progressiva hiperplasia das células beta-pancreáticas. O aumento da secreção de prolactina na segunda metade da gestação também parece influenciar esse hiperinsulinismo. Além disso, níveis aumentados de cortisol, progesterona e hormônio lactogênio placentário reduzem a eficácia da insulina e interferem na captação celular de glicose (Jones, 2001; Montenegro et al., 2001).

Em gestações associadas com DM, a hiperinsulinemia fetal crônica produz aumento do peso corporal total e organomegalia seletiva, como resultado da hipertrofia dos tecidos sensíveis à insulina (Susa et al., 1984; Neiger, 1992; Jones, 2001). Na presença de macrosomia fetal, o peso cardíaco está aumentado (~~Tsyvian, 1998;~~Tsyvian et Naeye,al., 1998; Naeye & Blanc, 1964).

Em 1994, Weber et al. compararam, em diversas fases da gestação, fetos normais, de mães não diabéticas, com fetos de mães com DM bem controlado. O resultado do estudo não demonstrou diferenças entre os 2 grupos em relação ao crescimento cardíaco, peso de nascimento e índices de enchimento ventricular, concluindo que o bom controle glicêmico resulta em gestações sem complicações para o feto (Weber et al., 1994).

Além de macrosomia, organomegalias e repercussões cardiovasculares, o RNMD é mais suscetível a hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia,



policitemia com hiperviscosidade e septicemia no período neonatal. Importante também é a predisposição para síndrome de angústia respiratória, já que a hiperinsulinemia fetal inibe a produção de surfactante com retardo de maturação pulmonar fetal (Lindsay, 2002; Jones, 2001; Persson & [Hanson](#), 1998; Montenegro et al., 2001).

Morte fetal inesperada também é mais observada nas gestações complicadas por DM. A explicação para este fato permanece obscura. Estudos experimentais sugerem que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia possam ocasionar acidemia fetal, hipóxia e intolerância à falta de oxigênio (Reece [& Homko](#), 1994; Jones, 2001; [Montenegro, —2001; Persson, Montenegro et al., 2001; Persson & Hanson](#), 1998).

Os RNMD também podem ser pequenos para a idade gestacional (PIG), em 2 a 20% dos casos, alteração nutricional que aumenta o risco de síndrome da angústia respiratória, icterícia e hipoglicemia (Garcia-Patterson, 1998; Lindsay, 2002).

O grau de hiperglicemia, nas fases iniciais da gravidez, representa um fator determinante de risco para as anomalias congênitas ([Behle, 1998; Key, 1987; Shields, \(Behle et al., 1998; Key et al., 1987; Shields et al., 1993; Jones, 2001; Hanson et al., 1990\)](#)). Sabe-se que a hemoglobina glicosilada (HbA1c) é usada como indicador do controle glicêmico da paciente diabética nos 3 meses anteriores ao exame ([Macklon, 1998; Hanson, \(Macklon et al., 1998; Hanson et al., 1990\)](#)). Os valores precoces de HbA1c aumentada estão relacionados a uma elevação nas taxas de abortamento espontâneo e de malformações maiores (Kitzmilller et al., 1991).

Hod M et al. demonstraram que o controle adequado da hiperglicemia materna e a aderência da gestante diabética ao tratamento são fundamentais para a redução de complicações perinatais nas pacientes com DMG (Hod et al., 1996).

## 1.2 Hipertrofia Miocárdica Fetal (HMF)

O DM materno interfere na cardiogênese fetal, elevando o risco de doença cardíaca congênita entre 2 e 4 vezes, comparado ao da população normal (Cousins, 1983; Albert et al., 1996; Behle et al., 1998).

Defeitos do septo interventricular (SIV) e conexões ventrículo-arteriais discordantes estão 50% aumentadas nos RNMD (~~Behle, 1998; Reece,~~ Behle et al., 1998; Reece & Hobbins, 1986; Shields, 1993). Outras malformações frequentes nos RMND são transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot, dupla via de saída de ventrículo direito, *truncus arteriosus*, comunicação interventricular, comunicação interatrial e coarctação da aorta (Zahaka, 2002).

Estas anormalidades presumivelmente derivam de um mecanismo comum de migração anormal de tecido ectomesenquimal, da crista neural para a via de saída do coração embrionário (Moss & Adams, 2000).

Alguns estudos sugerem a necessidade do estudo ecocardiográfico fetal nas pacientes com gestação e diabetes que apresentam hemoglobina glicosilada alterada no início da gestação (Shields, 1993).

No entanto, vários autores sugerem que o ecocardiograma seja realizado em todas as gestantes com gestações complicadas pelo diabetes, já que o DM se constitui em um fator considerável de risco para cardiopatias congênitas (Zielinsky ~~et al.~~, 1991; Deodari et al., 1989; Allan ~~et al.~~, 2000).

Albert et al. demonstraram uma alta sensibilidade (92%) do ecocardiograma fetal para a

detecção de defeitos congênitos cardíacos (Albert [et al.](#), 1996). Sadersai et al. também reforçam a importância da realização do ecocardiograma para monitorizar a função cardíaca fetal no terceiro trimestre das gestações complicadas por DM (Sadersai et al., 2001).

O mecanismo deste risco adicional para doença cardíaca fetal em mães diabéticas é obscuro, podendo estar relacionado a anormalidades metabólicas observadas em fases críticas do desenvolvimento intra-útero (Lindsay, 2002).

Veille et al. sugerem que a hipertrofia septal e miocárdica estejam associadas com um deficiente controle glicêmico materno (Veille [et al.](#), 1992). Os defeitos cardíacos são menos comuns em mães com níveis normais de hemoglobina glicosilada (Schaefer-Graf, 2000).

Nas fases tardias da gestação, o diabetes não-controlado aumenta a concentração de insulina do feto como resposta à hiperglicemia materna. A insulina representa estímulo ao crescimento do miocárdio fetal, favorecendo a hipertrofia miocárdica (Trowitzch [et al.](#), 1983; Thorson [et al.](#), & Hintz, 1977).

A hipertrofia miocárdica é uma complicação descrita em RNMD, ocorrendo em até 35% desses bebês (Akcoral et al., 1996; Behle et al., 1998; Albert et al., 1996; Sadersai et al., 2001). Caracteristicamente, o SIV desses RNMD está inadequadamente espessado para a idade gestacional e desproporcionalmente aumentado em relação a dimensão da parede posterior do VE (Sheehan et al., 1986).

Em muitos casos, ocorre uma hipertrofia transitória do SIV, sem repercussões significativas para a criança (Gutgesell et al., 1980; Zielinsky et al., 1997; Zielinsky [et al.](#), 1991).

Trowitzsch et al. concluíram, em estudo que analisou 30 RNMD, que os RN com

sintomas clínicos e macrosomia frequentemente têm hipertrofia miocárdica fetal (HMF) (Trowitzch [et al.](#), 1983).

Mace et al. avaliaram RNMD através de ecocardiografias, e detectaram hipertrofia do SIV com muito mais frequência nos RN que apresentavam insuficiência cardíaca, comparados aos RNMD assintomáticos. Estes achados foram relacionados ao deficiente controle do DM materno (Mace et al., 1979).

Fetos de mães que não controlam adequadamente o diabetes podem sofrer prejuízo na sua função cardíaca, demonstrados pela ecocardiografia (Rizzo et al., 1992).

Tem sido demonstrado que o espessamento ventricular pode ocorrer mesmo na presença de adequado controle glicêmico destas gestantes (~~Gutgesell, 1980; Macklon,~~ [Gutgesell et al., 1980; Macklon et al.](#), 1998; Oberhoffer et al., 1997; Sheehan et al., 1986; Rizzo et al., 1991).

Vários mecanismos podem explicar a hipertrofia miocárdica destes bebês, como um aumento da glicogênese celular e excesso de insulina favorecendo a síntese de proteína miocárdica (Halliday, 1981). A exata etiologia da hipertrofia septal transitória ainda permanece incerta (Menezes [et al.](#), 2001).

Entretanto, estudo de Sheehan e cols. sugeriu que a hiperglicemia materna não constitui a etiologia da HMF, uma vez que não encontrou uma menor incidência da anormalidade naquelas gestantes com controle adequado do diabetes (Sheehan et al., 1986). Este e outros estudos não evidenciaram associação entre os níveis de HbA1c e evidência ecocardiográfica de HMF, sugerindo que um controle rigoroso do diabetes materno não exclui o crescimento acelerado do coração fetal nem o desenvolvimento de anormalidades funcionais (Zielinsky & ~~Hagemann, 1992; Rizzo, 1992; Sheehan,~~ [et al., 1992; Rizzo et al., 1992; Sheehan et al.](#), 1986).

Estudos experimentais evidenciam maior risco para hipertrofia cardíaca em fetos de mães diabéticas. Pesquisa local recente, de delineamento controlado, demonstrou maior espessura septal ventricular, maior peso cardíaco e maior proporção entre peso cardíaco e corporal em fetos de ratas diabéticas, além de evidenciar um retardo no crescimento fetal associado ao diabetes materno (Menezes [et al.](#), 2001).

Barrios, em tese de doutorado dentro da mesma linha de pesquisa, demonstrou haver associação entre os níveis plasmáticos de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) e a hipertrofia do SIV em RNMD, reforçando a hipótese de que os fatores de crescimento semelhante à insulina, que acompanham a hiperinsulinemia fetal, são capazes de estimular crescimento e proliferação celular em vários tecidos, incluindo o cardíaco (Barrios, 1997).

A hipertrofia miocárdica secundária ao diabetes materno é definida como uma forma de miocardiopatia encontrada em RNMD, cujo defeito primário é a hipertrofia do SIV (Zielinsky [et al.](#), 1997). Esta anormalidade já pode ser observada antes do nascimento, sendo então denominada HMF (HMF) (Behle [et al.](#), 1998; Zielinsky, 1991; Hagemann & Zielinsky, 1996; Zielinsky ~~& Hagemann, 1992~~; Tsyvian, 1998; Rizzo, 1995; ~~Macklon, et al., 1992~~; ~~Tsyvian et al., 1998~~; Rizzo et al., 1995; Macklon et al., 1998).

Estudos indicam que o diabetes gestacional tem o mesmo potencial de induzir HMF que o diabetes previamente detectado (Zielinsky ~~& Hagemann, et al.~~, 1992).

A HMF pode ser diagnosticada pela ecocardiografia fetal, e se caracteriza por medidas do SIV no final da diástole superiores a 2 desvios padrão em relação à idade gestacional, ou maiores do que 5mm, uma vez que este valor é superior a 2 desvios padrão até o final da gestação (Zielinsky, 1991; Allan, 2000).

Gutgesell e cols. destacam que parece não existir associação entre a gravidade ou a

duração do diabetes materno e a ocorrência da HMF, uma vez que mesmo em gestantes com controle adequado do diabetes, esta anormalidade pode ocorrer (~~Gutgesell, 1980; Macklon,~~[Gutgesell et al., 1980; Macklon et al., 1998](#); Oberhoffer et al., 1997).

Desse modo, Zielinsky sugere que o ecocardiograma fetal deve ser realizado em todas as gestações complicadas pelo DM, uma vez que a HMF é uma afecção freqüente, facilmente detectável pelo exame, e uma etiologia potencial para a hidropisia não-imune (Zielinsky, 1991).

A hiperinsulinemia fetal associa-se um nível aumentado de receptores de insulina no coração fetal, causando hiperplasia e hipertrofia das células miocárdicas pelo aumento da síntese de proteínas e gorduras (Zielinsky ~~& Costa, et al.,~~ 1997; Hagemann & Zielinsky, 1996; Zielinsky ~~& Hagemann, et al.,~~ 1992). Desse modo, o miocárdio fetal apresentaria um diferente grau de sensibilidade aos fatores de crescimento durante a gestação (Rizzo ~~& Arduini, et al.,~~ 1992).

Estudo realizado por Rizzo e cols. ratifica esta hipótese, sugerindo estar presente, no início da gestação, um grande número de receptores de insulina no miocárdio fetal, que diminui progressivamente com a idade, caracterizando uma marcada sensibilidade do coração fetal a alterações metabólicas no primeiro trimestre da gestação (Rizzo ~~& Arduini, et al.,~~ 1995).

Assim, na vida fetal, existe um maior espessamento do SIV, que regride ainda intra-útero, à medida que a gestação aproxima-se do término. Especula-se que este mecanismo estaria possivelmente retardado nos filhos de mães diabéticas, mantendo-se aumentada a espessura do septo na vida pós-natal, por uma persistência desta condição de imaturidade fetal (~~Zielinsky & Costa, 1997; Macklon, 1998; Sheehan, et al., 1997; Macklon et al., 1998;~~

[Sheehan et al.](#), 1986).

No período pós-natal, a hipertrofia do SIV regride espontaneamente até o 6º mês de vida, na grande maioria dos casos ([Gutgesell & Speer, et al.](#), 1980; [Zielinsky & Costa, et al.](#), 1997; [Zielinsky](#), 1991). [Way et al.](#), em 1979, estudaram as possíveis complicações clínicas de RNMD e concluíram que, normalmente os sintomas desaparecem dentro de 2 a 4 semanas após o nascimento, e que a hipertrofia costuma regredir em até 12 meses ([Way et al.](#), 1979).

Discute-se se a presença de um SIV hipertrófico é somente uma manifestação clínica da macrossomia ou se é uma verdadeira cardiomiopatia hipertrófica ([Zielinsky](#), 1991).

[Gutgesell](#) e cols. sustentam que a ausência de hipertrofia septal assimétrica em familiares, a tendência de resolução espontânea da hipertrofia e as limitadas anormalidades histológicas apontam a HMF como uma entidade de etiologia diferente da cardiomiopatia hipertrófica familiar. O autor especula, assim, que a HMF secundária ao diabetes materno seja apenas uma manifestação da organomegalia generalizada que se encontra nesses fetos ([Gutgesell & Speer, et al.](#), 1980).

Estudos patológicos *postmortem* de RN com HMF indicam um grau de desorganização das miofibrilas do miocárdio similar ao observado em adultos com cardiomiopatia hipertrófica, constituído de fibras hipertróficas, de formas e orientações irregulares, bem como áreas adjacentes de miocárdio preservado ([McMahon et al.](#), 1990; [Gutgesell & Speer, et al.](#), 1980; [Macklon & Hop, et al.](#), 1998).

[Menezes](#) e cols. demonstraram, em um estudo experimental comparando fetos de ratas com diabetes com fetos de ratas sem diabetes, que o peso cardíaco fetal está aumentado no primeiro grupo, assim como também estão aumentados a espessura do SIV, a proporção entre o peso cardíaco e o peso corporal, e o perfil miocítico dentro do SIV ([Menezes et al.](#), 2001).

Um RN de mãe diabética requer cuidados especiais nos seus primeiros dias de vida. Apresenta uma maior mortalidade quando comparado com RN normais (Vela-Huerta [et al.](#), 2000). Um aumento do SIV desses bebês pode estar acompanhado de cardiomegalia, com complicações como insuficiência cardíaca, edema pulmonar, taquipnéia transitória e morte (~~McMahon, 1990; Akcoral, 1996; Franzese,~~[\(McMahon et al., 1990; Akcoral et al., 1996; Franzese et al., 1997; Way et al., 1979\).](#)

Todas essas complicações estão relacionadas a uma disfunção diastólica desses fetos. Por isso, esforços no sentido de detectar precocemente alterações de função diastólica fetal ganham importância no manejo perinatal.

### 1.3 Função Diastólica Fetal

A Função Diastólica Fetal (FDF) constitui a capacidade do miocárdio ventricular de relaxar após a ejeção, para permitir a entrada de sangue (Danford et al., 1986).

A diástole constitui-se de uma seqüência de eventos complexos e dinâmicos, ensejando a criação do termo “diastologia” para designar o estudo do enchimento e relaxamento ventricular em todos os seus períodos (Nishimura et al., 1989).

A diástole identifica o período de tempo transcorrido entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas atrioventriculares. Foram descritas quatro fases para que se complete a diástole (Nishimura et al., 1989):

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento da válvula semilunar e a abertura da valva atrioventricular. Não há fluxo de sangue ou qualquer alteração de



volume ventricular.

2. Fase de enchimento rápido: inicia-se o enchimento ventricular, com fluxo atrioventricular de velocidade determinada pelo processo de relaxamento ventricular. Há uma aceleração precoce que atinge um pico.
3. Fase de enchimento lento: quando o ventrículo atinge determinado volume e pressão, a velocidade do fluxo começa a diminuir. A velocidade do fluxo é modulada pela complacência ventricular. A fase de enchimento lento também é designada como diástase.
4. Contração atrial: refere-se ao fim da diástole, produzindo o enchimento ventricular tardio e correspondendo a 20- 25 % do fluxo atrioventricular

A diástole pode ser afetada por duas propriedades: o relaxamento ventricular e a complacência ventricular, sendo o relaxamento um fenômeno ativo e a complacência um fenômeno passivo (Dreyer [et al.](#), 1998). O relaxamento é o componente que primeiro se altera quando há anormalidade na função diastólica (Banerjee, 1999).

O padrão usual do enchimento ventricular esquerdo se traduz por enchimento precoce rápido na diástole e por enchimento adicional na contração atrial (Little et al., 1998). As alterações da complacência estão relacionadas com as fases de enchimento lento e contração atrial (Nishimura et al., 1989; Tsyvian et al., 2002).

Classicamente, a avaliação da FDF é realizada através da análise Doppler-ecocardiográfica dos fluxos mitral e tricúspide ([Zielinsky, 2002; Demaria, Zielinsky & Firpo, 2002; Demaria & Wisenbaugh, 1987; Briguori et al., 1998](#)).

O enchimento ventricular é realizado inicialmente de forma passiva, através das fase de

enchimento rápido (onda E), seguindo-se da fase ativa da contração atrial (onda A) (Mattos, 1999). A partir da décima semana de gestação é possível identificar as ondas A e E (Rizzo et al., 1988; van Splunder ~~et al.~~ & Wladimiroff, 1996; Veille et al., 1999).

A relação E/A mantém-se menor do que 1 durante toda a vida fetal (~~Reed, 1986; Veille,~~ Reed et al., 1986; Veille et al., 1999). Variações observadas na velocidade da onda E durante a gestação sugerem que as modificações no relaxamento e alterações no volume sejam as principais responsáveis pelo perfil do fluxo atrioventricular no período intra-uterino (~~Rizzo & Arduini,~~ intra-uterino (Rizzo et al., 1992)).

Essas fases podem ser medidas através da técnica doppler-ecocardiográfica, que revela um padrão de dominância da contração atrial (onda A) sobre o enchimento rápido (onda E) no início da gestação. À medida que a idade gestacional aumenta, a tendência desta relação (razão E/A) é também aumentar, uma vez que o enchimento rápido passivo (onda E) tende a ser predominante em relação à contração atrial (onda A), o que se confirma, posteriormente, na vida extra-uterina (Tsyvian ~~& Malkin,~~ et al., 1998; Rizzo & Arduini, et al., 1992; Tulzer et al., 1994).

Estudos que compararam o padrão de evolução da razão E/A ao longo das gestações de diabéticas e de controles detectaram que esta razão permaneceu sempre inferior nos fetos de mães diabéticas em relação a seus controles, tanto na valva tricúspide como na mitral. Assim, a fração de enchimento ventricular ativo (contração atrial), permanece anormalmente elevada em relação ao enchimento passivo durante toda a gestação, o que pode ocorrer por uma alteração da complacência ventricular (Tsyvian ~~& Malkin, 1998; Rizzo & Arduini, 1995;~~ Rizzo & Arduini, et al., 1998; Rizzo et al., 1995; Rizzo et al., 1992).

Tsyvian e cols. sugerem que a diminuição do enchimento ventricular passivo

representaria uma alteração da função diastólica em fetos de mães diabéticas como resultado de uma alteração metabólica *in utero*, e observa que o desempenho da função diastólica é alterado sempre antes do que a função sistólica em fetos de mães diabéticas, sendo, assim, um sinal precoce de alteração funcional cardíaca (Tsyvian [et al.](#), 1998).

Já Macklon e cols., estudando a HMF e suas repercussões funcionais em gestações com idades gestacionais entre 18 e 20 semanas, afirmam que, nestas gestações precoces, já pode ser observada uma maior espessura do SIV, porém não ainda alterações funcionais, sugerindo que as alterações morfológicas precedem as funcionais (Macklon [et al.](#), 1998).

Leslie et al. descrevem um caso de um feto com hipertrofia miocárdica de gestante diabética de 25 semanas que apresentou distúrbios circulatórios, resultando em morte fetal. Os autores demonstraram que as repercussões da HMF podem aparecer mesmo em gestações precoces, com possíveis conseqüências catastróficas ao feto (Leslie et al., 1982).

#### 1.4 Novos Critérios para Avaliação da Função Diastólica Fetal

Atualmente, estão sendo estudados novos parâmetros para avaliar a função diastólica do VE fetal. Zielinsky e cols. têm estudado a mobilidade do *septum primum* (SP), que funciona como a estrutura valvular que recobre o forame oval (FO) uma importante comunicação entre as circulações direita e esquerda em nível atrial. É sugerido que, situações que interfiram na complacência do ventrículo esquerdo (VE), por alterarem a pressão atrial esquerda, modifiquem a mobilidade do “SP” ( [Zielinsky et al.](#)[Zielinsky](#), 2002; Zielinsky & [Firpo](#), 2002; [Zielinsky et al.](#), 2003**b**).

Em estudo realizado por Firpo e Zielinsky, foi avaliada a excursão do SP em 3 grupos:

fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal, fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal e fetos de mães sem alterações da glicemia. A hipótese do trabalho era de que essa excursão estivesse diminuída quando o enchimento ventricular esquerdo estivesse comprometido. Foi utilizado um índice de excursão, obtido através da razão entre o deslocamento máximo do SP ao final da diástole e o diâmetro máximo atrial esquerdo (Firpo & Zielinsky, 1998). Este estudo demonstrou que os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica apresentaram índice de excursão do SP significativamente menor do que os outros 2 grupos, além de evidenciar uma correlação inversa significativa entre a espessura septal e o índice de excursão do SP, confirmando a hipótese conceitual do trabalho (Firpo & Zielinsky, 2003; Zielinsky, 2002; Zielinsky et al., 2003b).

O outro estudo comparou o índice de excursão do SP em fetos normais em apnéia e durante os movimentos respiratórios, demonstrando que esse índice é maior durante a respiração. Foi sugerido que este comprometimento fosse decorrente de um aumento na complacência do VE durante os movimentos respiratórios fetais (Zielinsky et al., 2001; Zielinsky, 2002; Zielinsky et al., 2003b).

Ainda nessa linha de pesquisa, foi estudada a correlação entre o índice de excursão do SP e o diâmetro do FO, em fetos normais de mães sem patologias sistêmicas. Não foi encontrada correlação entre os dois parâmetros, demonstrando que a mobilidade do SP independe do grau de abertura do FO (Zielinsky & Sallum, et al., 2003e).

2003).

Outro método alternativo para avaliação da função diastólica fetal é a pulsatilidade venosa pulmonar. Zielinsky e col. demonstraram que o índice de pulsatilidade (IP) da veia pulmonar é maior nos fetos de mães diabéticas, quando comparados com fetos de mães não

diabéticas. Nesse estudo, foi sugerido que essa alteração ocorra porque, nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal, existe uma diminuição da complacência ventricular, com uma maior impedância ao enchimento atrial esquerdo à partir das veias pulmonares (Zielinsky P, Picelli A, et al, 2003; et al., 2003b; Zielinsky et al., 2003d). Foi também demonstrado que o IP da veia pulmonar depende do diâmetro do vaso e, portanto, do local onde é obtido (Zielinsky, 2003);(Zielinsky et al., 2003c).

Foi também demonstrado que a fração de encurtamento global do átrio esquerdo (AE) está diminuída em fetos de mães diabéticas em relação aos controles normais, comportamento atribuído à menor complacência ventricular esquerda fetal (Zielinsky, 2003);(Zielinsky et al., 2003b; Zielinsky et al., 2003f).

O fluxo no ducto venoso (DV), que carrega o sangue oxigenado da veia cava inferior para o AE, através do FO, foi também estudado como um parâmetro de avaliação da função diastólica do VE fetal, em um modelo de complacência ventricular alterada por hipertrofia miocárdica, semelhante ao utilizado na presente dissertação. Observou-se que o IP do fluxo no DV estava aumentado nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica, em relação aos fetos de mães diabéticas sem hipertrofia micárdica e aos fetos normais de mães não diabéticas, e que esses achados seriam mais sensíveis que as alterações através das valvas atrioventriculares (Zielinsky et al., 2003a).

## 1.6 Fluxo no Forame Oval

A literatura já estabeleceu os padrões circulatórios do feto humano. O FO é uma comunicação potencial entre os dois lados do coração durante a vida intra-uterina. O fluxo

ocorre através do septo interatrial, por meio do FO (Zimmer [et al.](#), 1997; Kiserud, 2000).

O desenvolvimento do septo interatrial inicia na quarta semana da vida embrionária, com a migração dorso cranial do SP. Na quinta e sexta semana de gestação, o *septum secundum* inicia seu desenvolvimento, apresentando uma abertura, determinada por seu formato côncavo, o FO. Neste momento, aparece uma segunda abertura, o *óstium secundum*, que resulta da reabsorção de tecido da parte superior do SP. Normalmente, ocorre nessa fase a fusão do SP (denominado agora *ostium secundum*) e do *septum secundum* (FO).

A comunicação entre os dois átrios passa a ocorrer, então, pelas aberturas do *ostium secundum* e do FO, sendo que o fluxo ocorrerá até o nascimento, da direita para a esquerda (Zimmer [et al.](#), 1997; Vick, 1998).

Após o nascimento, ocorre a fusão completa dos dois septos. Sendo assim, o FO se fecha funcionalmente logo após o nascimento, à medida em que a pressão atrial esquerda começa a exceder a pressão do átrio direito (AD). Mas, em aproximadamente 25 a 30% dos casos, o SP não se funde completamente, servindo como válvula para o FO. Esta válvula permanece fechada na vida pós natal, já que, habitualmente, a pressão no AE é maior que a pressão no AD após o nascimento (Moss & Adams, 2000).

Na vida intra-uterina, a resistência vascular pulmonar excede a sistêmica, ocasionando uma pressão maior no AD. Ocorre, portanto, fluxo sanguíneo através dessa abertura (Zimmer [et al.](#), 1997).

Estudos demonstraram haver dois fluxos distintos que chegam ao AD pela veia cava inferior. Um deles, proveniente do retorno venoso sistêmico, apresenta menor velocidade e encontra o ventrículo direito através da valva tricúspide para ganhar a diminuta circulação pulmonar. O outro fluxo provém do DV que, por apresentar um estreitamento de sua luz,

impulsiona o sangue de modo a enviá-lo, através do FO, diretamente ao AE (AE) (Schmidt et al., 1996; Senat & Nizard, 2002).

O DV permite a passagem de 55% do sangue oxigenado da veia umbilical para o FO e as cavidades cardíacas esquerdas. Esse sangue oxigenado se dirige preferencialmente em direção ao miocárdio e cérebro (Senat & Nizard, 2002).

O volume de sangue que cruza o AE através do FO corresponde a um terço do débito cardíaco total na primeira metade da gestação e um quinto no terceiro trimestre (Ranasen, 1996; Kiserud, (Ranasen et al., 1996; Kiserud & Rasmussen, 2001). Esse fluxo apresenta altas concentrações de oxigênio e, através da valva mitral, atinge o VE (VE) e é enviado às nobres estruturas cefálicas (Mattos, 1999; Vick, 1998).

O FO funciona como o elo comum entre os dois ventrículos, já que a função diastólica de cada ventrículo é independente. Qualquer situação que interfira no enchimento do VE ou que aumente a pressão atrial esquerda, diminuirá o fluxo pelo FO (Tulzer et al., 1994).

O FO, portanto, representa um papel de extrema importância na dinâmica circulatória fetal, uma vez que é responsável pela imensa maioria do fluxo sanguíneo que chega ao AE, possibilitando, assim, uma pré-carga adequada e altamente oxigenada ao VE (van Eick et al., 1990; Mattos, 1999).

Os estudos ecocardiográficos com doppler a cores têm possibilitado inúmeros avanços no conhecimento da fisiologia cardio-circulatória fetal. Essa técnica revelou as possíveis alterações dos fluxos cardiovasculares em fetos de gestantes diabéticas, principalmente quando o controle glicêmico materno não é adequado.

O padrão normal de onda do fluxo através do FO com a técnica da doppler-fluxometria

está estabelecido.

Durante a sístole ventricular, a velocidade do fluxo atinge seu pico máximo, reduzindo-se logo em seguida, durante a sístole tardia. Durante a fase de enchimento atrial passivo, correspondente à onda E da diástole ventricular, ocorre novo aumento de velocidade de fluxo, que diminui com a contração atrial até se tornar um fluxo reverso (onda A) (van Eyck et al., 1990; Mattos, 1999).

Sabe-se que um FO restritivo tem sido associado a uma série de situações clínicas bem definidas (~~Naeye, 1964; Sharland, 1991; Zielinsky,~~[\(Naeye & Blanc, 1964; Sharland et al., 1991; Zielinsky et al., 1996; Sadersai et al., 2001; Mielke & Benda, 2001\).](#)

Entretanto, ainda não foi avaliada a possibilidade de ocorrer uma alteração do fluxo através do FO decorrente de uma menor complacência do VE, o que ocorre, dentre outras razões, pela hipertrofia do SIV conseqüente ao diabetes materno.

À semelhança das alterações percebidas por Rizzo e Tsyvian, a respeito de valores diminuídos da razão E/A em fetos com HMF – atribuídos a uma complacência ventricular diminuída, especulamos que o fluxo através do FO possa também apresentar alterações, como uma menor velocidade anterógrada ou um maior pico de velocidade retrógrada na contração atrial.

O índice de pulsatilidade (IP) é um parâmetro dopplerfluxométrico amplamente usado na avaliação funcional de fluxos sangüíneos na vida pós-natal. Na vida intra-útero, este índice também vem sendo utilizado na avaliação da resistência vascular no feto, já que reflete a relação entre a diferença das velocidades sistólica e pré-sistólica e a velocidade média do fluxo sangüíneo. Desse modo, o IP poderia ser aplicado, também, ao fluxo no FO, uma vez que esta estrutura assume, anatômica e funcionalmente, a forma de um vaso sangüíneo



durante o ciclo cardíaco.

### 1.7 Hipótese Conceitual

A hipótese conceitual deste trabalho é de que o IP do fluxo pelo FO é maior nos fetos de mães diabéticas com HMF do que nos fetos de mães diabéticas sem HMF, assim como nos fetos de mães não diabéticas.

O IP seria capaz de documentar as alterações de fluxo no FO que especulamos estarem presentes nos fetos com HMF secundária ao diabetes materno.

Estas alterações refletiriam uma transmissão retrógrada de pressão desde o VE, sugerindo uma complacência diminuída desta cavidade nos fetos acometidos pela afecção.

---

---

## **2 OBJETIVOS**

---

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Avaliar as modificações do fluxo no FO em fetos com hipertrofia miocárdica secundária ao DM materno.

### **2.2 Específico**

Testar a hipótese de que o fluxo no FO apresenta IP maior nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica do que nos fetos de mães diabéticas sem hipertrofia miocárdica, assim como nos fetos controles de mães não diabéticas, através do ecocardiograma com Doppler transabdominal entre 20 semanas de gestação até o termo.

---

---

## **3 PACIENTES E MÉTODOS**

---

## **3 PACIENTES E MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento**

Estudo observacional transversal controlado, em que o fator em estudo é a HMF em fetos de mães diabéticas e o desfecho é o IP do fluxo através do FO.

### **3.2 População**

Gestantes com idade gestacional entre 20 semanas até o termo, encaminhadas à Unidade de Cardiologia Fetal – Instituto de Cardiologia do RS/Fundação Universitária de Cardiologia pelos seguintes serviços de obstetrícia da capital: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Irmandade Santa Casa de Misericórdia, Hospital Fêmeina, Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital Presidente Vargas.

### 3.3 Amostra

Fetos com idade gestacional entre 20 semanas até o termo, cujas mães apresentavam diabetes prévio ou gestacional.

Oito (8) gestantes apresentavam DM prévio à gestação e 44 DMG, de acordo com os preceitos propostos pelo consenso de DMG (Schmidt [& Reichelt](#), 1999).

A amostra se constituiu de 52 fetos, sendo que 15 fetos apresentavam hipertrofia miocárdica e 37 não tinham hipertrofia miocárdica. Os casos foram examinados de forma seqüencial e não intencional.

### 3.4 Grupo Controle

Fetos normais, em número de 49, com idade gestacional entre 20 semanas até o termo, cujas mães não apresentavam DM, examinados de forma seqüencial e não intencional.

Grupo I: 15 fetos de mães diabéticas, com hipertrofia miocárdica.

Grupo II: 37 fetos de mães diabéticas, sem hipertrofia miocárdica.

Grupo III: 49 fetos controles, de mães sem diabetes.

### 3.5 Critérios de Exclusão

- Idade gestacional inferior a 20 semanas;

- Fetos que fossem portadores de qualquer outra malformação congênita ou cujas mães apresentassem patologia sistêmica que não o diabetes mellitus.
- Má janela ecocardiográfica, ou impossibilidade técnica para a obtenção dos fluxos no FO.

### 3.6 Logística e Técnica Ecocardiográfica

Antes de iniciar o exame, as gestantes foram orientadas sobre o ecocardiograma fetal e sobre as alterações que poderiam ocorrer no feto, no caso das gestantes serem diabéticas.

Foi lido o termo de consentimento e assinado pelas gestantes (Anexo A).

Foi realizado um questionário (Anexo B) por um entrevistador (mestranda ou bolsista de iniciação científica) para verificar se o caso estava de acordo com os critérios do estudo. Foram excluídas as gestantes que apresentavam outra patologia além do DM, ou cujos fetos apresentavam malformações.

A posição para o exame era de decúbito dorsal, com rotação para direita ou esquerda para facilitar a avaliação.

As ecocardiografias fetais foram realizadas sempre pela mesma equipe técnica, com a participação direta do orientador dessa dissertação.

A duração média de cada exame foi de 1 hora.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo Acuson ASPEN com um transdutor convexo de 4 a 7 MHz ou um transdutor phased array de 2.25 a 4 MHz, com capacidade para imagens bidimensionais, modo M, Doppler e mapeamento a cores. Os exames

ecocardiográficos fetais foram abrangentes, seguindo a abordagem seqüencial segmentar (Zielinsky *et al.*, 1985), iniciando-se na região umbilical materna, e procurando como referenciais anatômicos a espinha dorsal, o fígado e o SP fetais.

Foram feitas, então, a determinação do situs atrial, da posição do coração no tórax, do tipo e modo das conexões atrioventriculares e ventrículo-arteriais, do arco aórtico e de eventuais defeitos associados.

Os fetos foram incluídos no estudo quando as imagens obtidas foram consideradas de qualidade adequada e afastaram outra anomalia cardíaca além da hipertrofia septal.

A medida da espessura do SIV em centímetros foi feita ao modo M, no final da diástole. O cursor foi dirigido de forma perpendicular ao septo interventricular em posição distal aos folhetos das valvas atrioventriculares, com imagem bidimensional em corte de quatro câmaras.

Foram realizadas 3 medidas em pontos vizinhos para estabelecer-se a média aritmética. A hipertrofia miocárdica foi caracterizada pela medida da espessura do septo interventricular no final da diástole superior a 2 desvios padrão em relação à idade gestacional, utilizando-se como referência o nomograma proposto por Allan (Allan *et al.*, 2000).

A análise de fluxos foi feita com Doppler pulsado e mapeamento a cores. O IP do FO foi obtido colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado junto à superfície atrial esquerda do orifício, na porção central do fluxo ao mapeamento a cores, com uma ângulo menor do que 20 graus do fluxo em relação à orientação do mesmo. Foram registradas as velocidades sistólica, diastólica, pré-sistólica e média. O fluxo no forame oval foi quantificado através do índice de pulsatilidade (IPFO), obtido pela fórmula (velocidade



sistólica - velocidade pré-sistólica) / velocidade média. Foram utilizadas escalas de velocidade de 0 a 2 m/s e filtros de 50 a 1000MHz.. Foram consideradas apenas as medidas realizadas em apnéia fetal e aquelas que corresponderam à média de 3 aferições.

Considerando a semelhança da curva obtida com a de outros parâmetros já avaliados, como o fluxo da veia pulmonar, em que a reprodutibilidade das medidas já está estabelecida, não foram calculadas as variabilidades interobservador e intra-observador (~~Zielinsky, 2003-ref100~~(Zielinsky et al., 2003b)).

Todos os ecocardiogramas fetais foram gravados em fitas magnéticas.

### 3.7 Análise Estatística

A análise da variância (ANOVA) foi utilizada na análise global de cada variável. O Teste das Diferenças Mínimas Significativas foi utilizado na avaliação individual de cada grupo, em relação às diferentes variáveis.

Foi realizada análise de covariância no controle das idades gestacionais, nas avaliações onde a ANOVA demonstrou diferença estatisticamente significativa.

O nível discriminativo de significância estatística convencionado foi de 0,05.

### 3.8 Considerações Éticas

O trabalho foi enviado, avaliado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, sob o número 3273/02, e está de acordo com as resoluções 10-196/96 do Conselho Nacional de

Saúde.

A pesquisa foi considerada de mínimo risco, já que o ecocardiograma fetal não é um exame invasivo, nem prejudicial para o feto e a gestante.

As gestantes foram informadas e orientadas, conforme termo de consentimento, que se baseou na confidencialidade das informações coletadas.

As gestantes cujos exames demonstraram alterações cardíacas fetais foram orientadas para que retornassem com o recém-nascido para posterior avaliação clínica e ecocardiográfica do mesmo.

---

---

## **4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

#### **4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Akcoral A, Oran B, Tavli V, Oren H, Cevik NT. Transient Right Sided Hypertrophic Cardiomyopathy in na infant born to a diabetic mother. *Ind J Pediatr* 1996; 63(5): 700-3.
2. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels P, Cheng RF, Gabbe S. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1424-8.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; 539-43.
4. Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan L, Horsnberger L, Sharland G. *Textbook of fetal cardiology*. London: Greewich Medical Media Ltda; 2000. p. 55-102.
5. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): 82-4.
6. American Diabetes Association. Report of the expert commitee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl 1): S5.

7. Banerjee A. Impaired left ventricular relaxation in na early manifestation of diastolic dysfunction: can non-invasive indices be of help? *Prog Ped Cardiol* 1999;10:65-74.
8. Barrios PMM. Estudo da Hipertrofia Cardíaca no Recém-Nascido Macrossômico, Filho de Mãe Diabética e sua Relação com os Níveis Séricos dos Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina [Tese]. Porto Alegre: Programa de Pós Graduação/ UFRGS, 1997: 139p.
9. Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de Hemoglobina Glicosilada e Anomalias Cardíacas em Fetos de Mães com Diabetes Mellitus. *RBGO* 1998; 20(5): 237-43.
10. Becerra JF, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based controlled study. *Pediatrics* 1990;85:1-9.
11. Briguori C, Betocchi S, Losi MA, Manganelli F, Piscione F, Pace L, et al. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:180-7.
12. Chatfield J. Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. *American Family Physician. Am Coll Obstet Gynecol* 2001;(Supp 64).
13. Cousins L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(3):333-8.
14. Danford DA, Huhta JC, Murphy DJ. Doppler echocardiographic approaches to ventricular diastolic function. *Echocardiography* 1986;3:33-40.

15. Demaria NA, Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1106-7.
16. Deodari AK, Sazena A, Singh M, Shrivastava S. Echocardiographic assessment of infants born to diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1989; 64:721-4.
17. Dreyer WJ, Mayer DC, Neish SR. Cardiac contractility and pump function. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Second Edition. Baltimore: Ed. Williams & Wilkins; 1998. p. 211-30.
18. Dye TD, Knox KL, Artral R, Aubry RH, Wojtowycz MA. Physical activity, obesity, and diabetes in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:961-5.
19. Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third-trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:445-50.
20. 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.
21. Franzese A, Valerio G, Ciccarelli NP, De Filippo G, Iannucci MP, Alfonsi L, et al. Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in an infant of a diabetic mother. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 676-77.
22. Garcia-Patterson A. In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 179 (2): 481-5.
23. Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ, Schimidt MI, Motta DG, Quintão E, et al. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellito e Tratamento do Diabetes Mellito Tipo

2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44:8-25.
24. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the Cardiomyopathy in Infants of Diabetic Mothers. *Circulation* 1980;61(2):441-50.
25. Hagemann LL, 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(4):193-8.
26. Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981;56:258-63.
27. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between hemoglobin A1c in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:102-4.
28. Hod M, Rabinerson D, Kaplan B, Peled Y, Bar J, Shindel B. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how 'sweet' is ill ? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 809-15.
29. Jones CW. Gestational Diabetes and Its Impact on the Neonate. *Neonatal Network* 2001;20(6):17-23.
30. Key TC, Guiffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1096-110.
31. Kiserud T. Fetal venous circulation – na update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000; 28:90-6.

32. Kiserud T, Rasmussen S. Ultrasound assessment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:119-24.
33. Kitzmiller JL, Buchana TA, Kjos S, Combs CA, Ratner R. Preconception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996; 19: 514-41.
34. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD. Preconception care of diabetes: Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265:731.
35. Langer O, Levy J, Brustman L, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational age versus large for gestational age ? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3):646-53.
36. Leslie J, Shen SC, Strauss L. Hypertrophic cardiomyopathy in a midtrimester fetus born to a diabetic mother. *J Pediatr* 1982;100:631-2.
37. Lindsay CA. Pregnancy complicated by Diabetes Mellitus. In: Fanaroff AA & Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 7 th ed. St. Louis: Ed. Mosby; 2002. p. 277-86.
38. Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Cheng CP. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998; 21:5-9.
39. Mace S, Hirschfeld SS, Riggs T, Fanaroff AA, Merkatz I. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95(6):1013-9.
40. Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998;105:661-6.



41. Mattos SS. Avaliação funcional do coração fetal. In: Mattos SS. O Coração Fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 1999.p.135-53.
42. Mattos SS. O exame ecocardiográfico fetal normal. In: Mattos SS. O Coração Fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 1999. p. 47-89.
43. McMahon JN, Berry PJ, Joffe, HS. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in an infant of a diabetic mother. *Pediatr Cardiol* 1990; 11: 211-2.
44. McMahon JN, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus: Risk factors, obstetric complications, and infant outcomes. *Journal of Reproductive Medicine* 1998;43(4):372-8.
45. Menezes HS, Barra M, Belló AR, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in an experimental model of gestational diabetes. *Cardiol Young* 2001; 11:609-13.
46. Menutti MT. Teratology and genetic counseling in the diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:486-95.
47. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation* 2001;103:1662-8.
48. Montenegro JR, Paccala G, Faria C, Sales APM, Jorge SM, Duarte G, et al. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP – USP no período de 1992-1999. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:467-74.
49. Moss AJ, Adams FH. Epidemiologia das cardiopatias congênitas. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Doenças do coração na criança e

- no adolescente (incluindo feto e adulto jovem). Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 2000.p.1-15.
50. Moss AJ, Adams FH. Anatomia cardíaca - exame e terminologia. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Doenças do coração na criança e no adolescente (incluindo feto e adulto jovem).Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 2000.p.16-55.
51. Naeye RL, Blanc WA. Prenatal narrowing or closure of the foramen ovale. *Circulation* 1964;30:736-42.
52. Neiger R. Macrosomía fetal en la diabética. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:137-50.
53. Nishimura RA, Abel MD, Hatla LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.
54. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, KohneE, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:262-5.
55. Persson B, Hanson U. Neonatal Morbidities in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(2):640-48.
56. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta J. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068-73.

57. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJ Med* 2001;94:435-44.
58. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embriopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41:325-84.
59. Reece EA, Homko CJ. Infant of the diabetic mother. *Seminars in Perinatology* 1994;18 (5): 459-69.
60. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppeler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cariol* 1986; 8:391-5.
61. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: Evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1775-81.
62. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:65-9.
63. 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.
64. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:837-43.

65. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72.
66. Sadersai MG, Gray AA, McGrath MMJ, Ford SE. Fatal Hypertrophic Cardiomyopathy in the Fetus of a Woman With Diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5):925-27.
67. Schaefer-Graf UM. Patterns of Congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:313.
68. Schafer G, Vetter K. Diabetes and pregnancy. *Ther Umsch* 1999; 56(10): 572-6.
69. Schmidt M, Reichelt A. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:14-20.
70. Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus, inferior vena cava junction and at the foramen ovale in sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation* 1996; 93(4): 826-33.
71. Senat MV, Nizard J. Intérêt des dopplers veineux chez le foetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31(1): 2S64-2S69.
72. Sharland GK, Chita SK, Fagg NLK, Anderson RH, Tynam MJ, Cook AC, et al. Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1991;66:419-24.

73. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO. Maternal Diabetic Control and Hypertrophic Cardiomyopathy in Infants of Diabetic Mothers. *Clinical Pediatrics* 1986; 25(5): 266-71.
74. Shields LE, Gan EA, Murphy HF, Sahn DJ, Moore TR. The prognostic value of hemoglobin A<sub>1c</sub> in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 954-7.
75. Soloman CG. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278(13):1078-83.
76. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, Zeller WP, Schwatz R. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes* 1984; 33: 656-60.
77. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type I diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-6.
78. Thorson AV, Hintz RL. Insulin receptors in the newborn. Increase in receptor affinity and number. *N Engl J Med* 1977; 297:908-12.
79. Trowitzsch E, Ulrike B, Gisbertz R, Kallfelz HC. Echocardiographic profile of infants of diabetic mothers. *Eur J Pediatr* 1983; 140:311-5.
80. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:33-8.

81. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Blyakhman F, Wladimiroff JW. Cardiac ventricular performance in the appropriate-for-gestational age and small-for-gestational age fetus: relation to regional cardiac non-uniformity and peripheral resistance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:35-41.
82. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K, et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-ecocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994; 153:151-4.
83. 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.
84. 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.
85. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* 2000; 17(2):89-94.
86. Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-study from early intrauterine life to age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:849-58.
87. Veille J-C, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 79:51-4.
88. Vick GW III. Defects of the atrial septum including atrioventricular septal defects. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd Edition. Baltimore, USA: Ed. Williams & Wilkins; 1998 p.1141-79.

89. 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(6):1020-5.
90. Weber HS, Botti JJ, Baylen BG. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers. *Pediatr Cardiol* 1994;15:184-9.
91. Zahaka, KG. Causes and associations. In: Fanaroff AA & Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 7 th ed. St. Louis: Ed. Mosby; 2002. p.1102-04.
92. Zielinsky P. O Feto e a Hermenêutica da Diástole. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(6):640-3.
93. Zielinsky P. Role of Prenatal Echocardiography in the Study of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Fetus. *Echocardiography* 1991; 8(6):661-7.
94. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da História Natural da Hipertrofia Miocárdica e sua Associação com Hiperinsulinismo em Filhos de Mães Diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(6):389-94.
95. Zielinsky P, Dillenburg RF, Zimmer LP. Forame oval restritivo: uma causa de insuficiência cardíaca fetal. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1996;25:12-5.
96. Zielinsky P, Firpo C. Abordagem ecocardiográfica da função diastólica fetal: novos conceitos. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2002;3:52-60.
97. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45:129-44.

98. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I. Pre- and Postnatal Analysis of Factors Associated with Fetal Myocardial Hypertrophy in Diabetic Pregnancies. *J Matern Fetal Invest* 1992; 2:163-7.
99. Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, Buffé F, Miyage N. Comportamento do “septum primum” durante a respiração fetal: um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(supl 1):59.
100. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatem D, Scheid M, et al. Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 2003a. (submetido à publicação).
- ~~100-101.~~ Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E, et al. Echocardiographic Assessment of Fetal Diastolic Function: New Insights. *Brazilian Journal of medical and Biological Research*, 2003b. (aceito para publicação) ([Janeiro, 2004](#)).
102. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica JL, Satler F, Nicoloso LH, et al. Dynamics of the Pulmonary Venous Flow in the Fetus and Its Association With Vascular Diameter. *Circulation* 2003c; 108:2377-80.
- ~~102-103.~~ Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus E, Manica JL, Satler F, et al. Pulsatilidade Venosa Pulmonar em Fetos de Mães Diabéticas. Estudo Doppler-Ecocardiográfico Pré-Natal. *Arq Bras Cardiol* 2003d. (aceito para publicação) (Dezembro, 2003).



104. Zielinsky P, Sallum M, Satler F, Gus E, Nicoloso LH, Manica JL, et al. A mobilidade do *septum primum* não depende do diâmetro do forame oval em fetos normais. Arq Bras Cardiol 2003e. (submetido à publicação).
105. Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli AL, Gus EI, et al. Estudo do encurtamento global do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. Arq Bras Cardiol 2003f. (submetido a publicação).
106. Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Restrição pré-natal do forame oval. Arq Bras Cardiol 1997; 68(4):285-88.

---

---

**5 ARTIGO – COMPORTAMENTO DO FLUXO PELO FORAME  
OVAL EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM  
HIPERTROFIA MIOCÁRDICA**

---

---

**COMPORTAMENTO DO FLUXO PELO FORAME OVAL EM FETOS DE MÃES  
DIABÉTICAS COM HIPERTROFIA MIOCÁRDICA**

**Behavior of the Foramen Ovale Flow in Fetuses of Diabetic Mothers and Myocardial  
Hypertrophy**

Marlui Mesquita Scheid (1)  
Eduardo Ioschpe Gus (2)  
Paulo Zielinsky (3)

Palavras-chave: forame oval; feto; função diastólica fetal; diabetes materno; hipertrofia miocárdica fetal

Key words: foramen ovale; fetus; fetal diastolic function; maternal diabetes; fetal myocardial function

- (1) Médica Ginecologista e Obstetra, Mestranda do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- (2) Bolsista de Iniciação Científica
- (3) Chefe da Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Dra Marlui Mesquita Scheid  
Av. Lajeado, 1355/802  
CEP: 90460-110 Porto Alegre-RS  
(51) 3338-7397  
e-mail: [marluims@terra.com.br](mailto:marluims@terra.com.br)

## RESUMO

**Introdução:** O forame oval (FO) tem extrema importância na circulação fetal, pois conduz o sangue altamente oxigenado proveniente da placenta diretamente ao átrio esquerdo. Frequentemente fetos de mães diabéticas (FMD) apresentam hipertrofia miocárdica (HM), com alterações na função diastólica ventricular esquerda, podendo acarretar modificações do fluxo pelo FO, com reflexo no índice de pulsatilidade.

**Objetivo:** Testar a hipótese de que o fluxo pelo FO apresenta índice de pulsatilidade maior em FMD com HM, do que em fetos sem HM de mães com ou sem diabetes.

**Métodos:** ~~Estudo~~ Trata-se de um estudo transversal controlado comparando FMD com HM com FMD sem hipertrofia e fetos controles normais. Pacientes: 15 FMD com HM (grupo I), 37 FMD sem HM (grupo II) e 49 fetos ~~normais~~ controles normais (grupo III). A ecocardiografia fetal com Doppler a cores foi realizada para obter o índice de pulsatilidade do forame oval (IPFO), através da razão (velocidade sistólica-velocidade pré-sistólica)/velocidade média. Foi utilizada a ANOVA e o teste das diferenças mínimas significativas, com alfa crítico de 0.05. A análise da covariância foi utilizada para controle das idades gestacionais.

~~sistólica)/velocidade média.~~

**Resultados:** ~~IPFO médio: grupo I=4,07 ± 1,33; grupo II= 2,28 ± 0,65; grupo III= 2,42 ± 0,38.~~ O IPFO médio foi de 4.07 ± 1.33 no grupo I, 2.28 ± 0.65 no grupo II e 2.42 ± 0.38 no grupo III. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com p<0,001. O grupo I apresentou diferença em relação ao grupo II (p<0,001) e ao grupo III (p<0,001). O grupo II não apresentou diferença em relação ao grupo III (p=0.464).

(p=0,464):

**Conclusão:** Fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica têm Índice de Pulsatilidade do fluxo pelo forame oval maior do que fetos sem hipertrofia miocárdica e fetos controles normais. Sugere-se que esta diferença ocorra por uma complacência diminuída do ventrículo esquerdo secundária à hipertrofia do septo interventricular.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The foramen ovale is a very important structure in the fetal circulation, being the natural pathway for the highly saturate blood from the placenta and ductus venosus to the left atrium. Frequently fetuses of diabetic mothers have myocardial hypertrophy, with changes in left ventricular diastolic function, that might interfere with the foramen ovale flow, with reflection in its pulsatility index.

**Objective:** To test the hypothesis that the ~~foramen ovale flow~~ has pulsatility index of the foramen ovale flow is higher in fetuses of diabetic mothers (FDM) with myocardial hypertrophy (MH) than in fetuses without MH, from diabetic mothers ~~or~~ and non diabetic mothers.

**Methods:** A transversal controlled study was performed, comparing FDM with MH with FDM without MH and control fetuses. 15 FDM with MH (group I), 37 FDM without MH (group II) and 49 control fetuses (group III) were studied. Doppler fetal echocardiography was carried out to obtain the foramen ovale pulsatility index (FOPI), by the ratio (systolic velocity - presystolic velocity / mean velocity). Statistical analysis utilized ANOVA and the test of the minimal significant differences. The ANCOVA was utilized to control the gestational ages.

velocity):

**Results:** ~~Mean FOPI: group I = 4,07 ± 1,33; group II = 2,28 ± 0,65; group III = 2,42 ± 0,38. There was~~ The FOPI was 4.07 ± 1.33 in group I , 2.28 ± 0.65 in group II and 2.42 ± 0.38 in group III. There was a significant statistical difference between the groups, with  $p < 0,001$ . ~~The group I had difference~~  $p < 0,001$ . Group I was different in relation to group II ( $p < 0,001$ ) and to group III ( $p < 0,001$ ). ~~The group II had not difference~~ Group II was not different in relation to group III ( $p < 0,464$ ).

**Conclusion:** ~~FDM with MH has FOPI higher~~ Fetuses of diabetic mothers with myocardial hypertrophy have higher pulsatility index in the foramen ovale than fetuses without MH and control fetuses. ~~We believe that it~~ It is suggested that this difference ~~occurs~~ due to a decreased left ventricle compliance ~~with~~ secondary to interventricular septal hypertrophy.

## INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ ou da falta de capacidade de exercer adequadamente seus efeitos<sup>1,2</sup>. O DM insulino-dependente apresenta incidência de 0,8% e o diabetes melito gestacional (DMG) de 3 a 5%<sup>3</sup>.

A hiperglicemia crônica encontrada no DM soma-se a distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas<sup>1,2</sup>.

O diabetes materno representa fator de risco para anomalias congênitas estruturais. A cardiopatia congênita destaca-se entre o elenco de malformações, elevando em 2 a 4 vezes o risco de afetar recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD) quando comparados à população em geral<sup>4,5</sup>. Os RNMD apresentam também uma maior mortalidade quando comparados com recém-nascidos normais<sup>6</sup>.

A macrosomia, característica dos RNMD, está relacionada ao hiperinsulinismo fetal em resposta à hiperglicemia materna<sup>7,8</sup>. A insulina representa estímulo ao crescimento do miocárdio fetal, favorecendo a hipertrofia miocárdica<sup>9</sup>. A hipertrofia miocárdica fetal (HMF) é uma alteração comumente encontrada nos fetos de mães diabéticas, associada a espessamento inadequado do septo interventricular (SIV) em relação à idade gestacional<sup>10</sup>. Está demonstrado que o espessamento ventricular pode ocorrer mesmo na presença de adequado controle glicêmico destas gestantes<sup>11</sup>.

A HM pode produzir uma disfunção diastólica já detectável no período fetal. Assim, esforços no sentido de identificar precocemente alterações de função diastólica fetal ganham importância no manejo perinatal.

O forame oval (FO) é uma comunicação fundamental entre os dois lados do coração durante a vida intra-uterina, permitindo fluxo através do septo interatrial<sup>12</sup>, com altas concentrações de oxigênio, que atinge o ventrículo esquerdo (VE) para ser enviado às estruturas cefálicas<sup>13</sup>. Qualquer situação que interfira no enchimento do VE ou que aumente a pressão atrial esquerda, interferirá no fluxo pelo FO<sup>14</sup>.

A possibilidade de ocorrer uma alteração do fluxo através do FO decorrente de uma menor complacência do VE secundária a um aumento da espessura septal ainda não foi avaliada. Este trabalho foi delineado para testar a hipótese de que o fluxo através do FO, avaliado pelo índice de pulsatilidade (IP), comporta-se de forma diferente em fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica do que em fetos de mães diabéticas ou normais sem esta alteração.

## **Pacientes e Métodos**

Trata-se de um estudo observacional, transversal, controlado, cuja amostra foi constituída de 101 fetos examinados na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, divididos em três grupos: 15 fetos de mães com diabetes prévio ou gestacional que apresentavam hipertrofia miocárdica (HM) (grupo I), 37 fetos de mães diabéticas (FMD) sem hipertrofia miocárdica (grupo II) e 49 fetos controles de mães normais, sem diabetes (grupo III). Foram incluídos no estudo apenas os casos com imagens adequadas e sem outras anormalidades, além da hipertrofia septal. Fetos com idades gestacionais inferiores a 25 semanas, ou cujas mães apresentassem qualquer agravo além do diabetes foram excluídos.

O diagnóstico de diabetes gestacional foi baseado nos princípios propostos pelo Consenso de DMG<sup>15</sup>.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo Acuson ASPEN com um transdutor convexo de 4 a 7 MHz ou um transdutor *phased array* de 2.25 a 4 MHz, com capacidade para imagens bidimensionais, modo M, Doppler e mapeamento a cores. O exame ecocardiográfico fetal seguiu os princípios da abordagem seqüencial segmentar, conforme técnica já publicada<sup>16</sup>.

A hipertrofia miocárdica foi caracterizada pela medida da espessura do septo interventricular no final da diástole superior a 2 desvios padrão em relação à idade gestacional, utilizando-se como referência o nomograma proposto por Allan<sup>17</sup>. O cursor foi dirigido de forma perpendicular ao septo interventricular em posição distal aos folhetos das valvas atrioventriculares, com imagem bidimensional em corte de quatro câmaras.

A análise do fluxo pelo forame oval foi realizada colocando-se a amostra volume do Doppler pulsado sobre a superfície atrial esquerda do orifício, na porção central do fluxo ao



mapeamento a cores, com um ângulo menor do que 20 graus do fluxo em relação à orientação do mesmo. Foram registradas as velocidades sistólica, diastólica, pré-sistólica e média. O fluxo no forame oval foi quantificado através do índice de pulsatilidade (IPFO), obtido pela fórmula (velocidade sistólica - velocidade pré-sistólica) / velocidade média<sup>18</sup>. (Figura 1)

Foram utilizadas escalas de velocidade de 0 a 2 m/s e filtros de 50 a 1000MHz.. As mensurações foram realizadas em apnéia fetal, considerando-se a média de 3 medidas. As variações intra-observador e interobservador não foram calculadas no presente estudo, por já haver documentação da reprodutibilidade das medidas das velocidades dos fluxos intracardíacos em diversos estudos<sup>19-24</sup>.

A análise da variância (ANOVA) foi utilizada na avaliação global de cada variável. O teste das diferenças mínimas significativas foi usado na avaliação individual de cada grupo, em relação às diferentes variáveis.

A análise de covariância foi utilizada no controle das idades gestacionais nas avaliações onde a ANOVA demonstrasse diferença estatisticamente significativa.

Foram considerados significativos valores de p menores de 0,05.

## **Resultados**

Os dados demográficos da amostra estão resumidos na Tabela 1. A idade materna não obteve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos. A idade gestacional apresentou diferença significativa entre o grupo III e os outros dois grupos. Não houve significância entre as médias de idade gestacional entre os grupos I e II.

O grupo I apresentou IPFO médio de  $4,07 \pm 1,33$  e o grupo II,  $2,28 \pm 0,65$ . Os fetos do grupo III obtiveram IPFO médio de  $2,42 \pm 0,38$ . Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com  $p < 0,001$ . Observou-se que o grupo I apresentou diferença em relação ao grupo II ( $p < 0,001$ ) e ao grupo III ( $p < 0,001$ ). O grupo II não apresentou diferença em relação ao grupo III ( $p = 0,464$ ). A Figura 2 expressa estes resultados.

Os picos de velocidade sistólica e diastólica através do forame oval não se mostraram significativamente diferentes entre os três grupos, com  $p = 0,242$  e  $p = 0,130$ , respectivamente. As Figuras 3 e 4 ilustram as diferenças individuais entre os grupos.

O pico da velocidade pré-sistólica do fluxo pelo forame oval mostrou-se significativamente menor no grupo de fetos com hipertrofia septal do que nos outros dois grupos, com  $p < 0,001$ . A Figura 5 representa as diferenças entre cada um dos 3 grupos.

## Discussão

Uma das mais frequentes complicações fetais do diabetes na gestação é a presença de hipertrofia miocárdica, cuja prevalência relatada é de até 35%<sup>4,5,25</sup>. Os critérios para o seu diagnóstico ecocardiográfico já estão bem estabelecidos<sup>17,26</sup>, e sua importância clínica está relacionada à possibilidade de manifestações neonatais de insuficiência cardíaca, com ou sem cardiomegalia<sup>25,27</sup>. A congestão pulmonar responsável por esses sinais decorre de uma alteração na função diastólica do ventrículo esquerdo, que apresenta comprometimento do seu relaxamento e da sua complacência<sup>28,29</sup>. Considerando as vantagens do diagnóstico precoce de disfunção diastólica secundária à hipertrofia ventricular esquerda, vários estudos têm procurado determinar parâmetros que possam ser utilizados para avaliar a função diastólica ventricular durante a vida fetal. Classicamente, a análise dos fluxos atrioventriculares tem

sido o método mais utilizado, mas parâmetros alternativos têm sido propostos, como a excursão do *septum primum*<sup>19-21,23</sup>, o encurtamento global do átrio esquerdo<sup>23,31</sup>, o fluxo pelas veias pulmonares<sup>22,23,32</sup>, o fluxo através do ducto venoso<sup>33</sup> e o Doppler tissular<sup>34</sup>. Vários desses trabalhos utilizaram como modelo a hipertrofia miocárdica septal observada em fetos de mães diabéticas.

O presente estudo avalia o comportamento do fluxo pelo forame oval em fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia miocárdica, comparando-o com o observado em fetos controles normais, de mães não diabéticas. A hipótese conceitual deste trabalho foi de que os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica, por terem um ventrículo esquerdo menos complacente que aqueles com espessura miocárdica normal, e conseqüente maior pressão atrial esquerda ao final da diástole<sup>20,23,24</sup>, apresentassem uma maior impedância pré-sistólica ao fluxo altamente oxigenado proveniente do ducto venoso através do forame oval. Para testar esta hipótese, foi utilizada a análise do índice de pulsatilidade, um parâmetro obtido pela razão entre a diferença pico sistólico – pico pré-sistólico e a velocidade média através do orifício<sup>18</sup>. O índice de pulsatilidade, embora seja derivado da análise do fluxo através de vasos<sup>18</sup>, pode ser utilizado no fluxo pelo forame oval, devido às características pulsáteis do mesmo, que lhe conferem um caráter “vascular”. Por considerar o ciclo cardíaco globalmente, este índice é mais fidedigno que as medidas das ondas individuais de fluxo nas diferentes fases do mesmo. Os resultados obtidos nesse estudo confirmaram a hipótese conceitual, ao ser demonstrado um índice de pulsatilidade significativamente maior nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal do que nas fetos sem esta anormalidade, de mães diabéticas ou normais. Quando se analisaram comparativamente nos três grupos as ondas de fluxo individuais, observou-se que apenas as velocidades pré-sistólicas se comportaram de forma significativamente diferente, sendo menores (“mais negativas”) nos fetos com hipertrofia miocárdica que nos demais. Este achado reforça a idéia de que na diástole tardia,

durante a contração atrial, os eventos que ocorrem no ventrículo esquerdo hipertrófico, diminuindo sua complacência, refletem-se no fluxo através do forame oval.

Embora a idade gestacional do grupo controle tenha sido menor que a dos fetos de mães diabéticas, as diferenças encontradas em relação ao índice de pulsatilidade permaneceram significativas após o controle da idade gestacional pela análise de covariância. Ao diabetes materno, por si só, também não podem ser imputados os achados, pois o comportamento do índice de pulsatilidade pelo forame oval no grupo de fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal foi semelhante ao dos fetos controles de mães normais.

Em conclusão, os fetos de mães diabéticas portadores de hipertrofia miocárdica apresentam fluxo através do forame oval com maior velocidade pré-sistólica reversa e com maior índice de pulsatilidade do que fetos sem esta condição. Sugere-se que a análise rotineira do índice de pulsatilidade do fluxo pelo forame oval possa trazer informações potencialmente úteis para a avaliação da função diastólica ventricular esquerda durante a vida fetal.

## Referências

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
2. Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ, Schimidt 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.
3. Schafer G, Vetter K. Diabetes and pregnancy. *Ther Umsch* 1999; 56(10): 572-6.
4. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels P, Cheng RF, Gabbe S. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1424-8.
5. Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de Hemoglobina Glicosilada e Anomalias Cardíacas em Fetos de Mães com Diabetes Mellitus. *RBGO* 1998; 20(5): 237-43.
6. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers . *Am J Perinatol* 2000; 17(2): 89-94.
7. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da História Natural da Hipertrofia Miocárdica e sua Associação com Hiperinsulinismo em Filhos de Mães Diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(6):389-94.
8. Persson B, Hanson U. Neonatal Morbidities in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(2): 640-8.

9. Trowitzsch E, Ulrike B, Gisbertz R, Kallfelz HC. Echocardiographic profile of infants of diabetic mothers. *Eur J Pediatr* 1983; 140:311-5.
10. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO. Maternal Diabetic Control and Hypertrophic Cardiomyopathy in Infants of Diabetic Mothers. *Clinical Pediatrics* 1986; 25(5): 266-71.
11. Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998;105:661-6.
12. Kiserud T. Fetal venous circulation – na update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000; 28:90-6.
13. Vick GW III. Defects of the atrial septum including atrioventricular septal defects. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd Edition. Baltimore, USA: Ed. Williams & Wilkins; 1998 p.1141-79.
14. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K, et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-ecocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994; 153:151-4.
15. Schmidt M, Reichelt A. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43:14-20.
16. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45:129-44.
17. Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan L, Horsnberger L, Sharland G. *Textbook of*

- fetal cardiology. London: Greewich Medical Media Ltda; 2000. p. 55-102.
18. Campbell S, Vyas S, Nicolaides KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med* 1991;19:21-6.
  19. Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third-trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:445-50.
  20. Zielinsky P. O Feto e a Hermenêutica da Diástole. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (6): 640-3.
  21. Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, Buffé F, Miyague N. Comportamento do “septum primum” durante a respiração fetal: um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(supl 1): 59.
  22. Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus E, Manica JL, Satler F, et al. Pulsatilidade Venosa Pulmonar em Fetos de Mães Diabéticas. Estudo Doppler-Ecocardiográfico Pré-Natal. *Arq Bras Cardiol*, 2003. (aceito para publicação) ([Dezembro, 2003](#)).
  23. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E, et al. Echocardiographic Assessment of Fetal Diastolic Function: New Insights. *Brazilian Journal of medical and Biological Research*, 2003. (aceito para publicação) ([Janeiro, 2004](#)).
  24. Zielinsky P, Firpo C. Abordagem ecocardiográfica da função diastólica fetal: novos conceitos. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2002;3:52-60.
  25. Akcoral A, Oran B, Tavli V, Oren H, Cevik NT. Transient Right Sided Hypertrophic Cardiomyopathy in an infant born to a diabetic mother. *Ind J Pediatr* 1996; 63(5):700-3.
  26. Zielinsky P. Role of Prenatal Echocardiography in the Study of Hypertrophic

- Cardiomyopathy in the Fetus. *Echocardiography* 1991; 8(6):661-7.
27. Franzese A, Valerio G, Ciccarelli NP, De Filippo G, Iannucci MP, Alfonsi L, et al. Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in an infant of a diabetic mother. *Diabetes Care* 1997; 20(3):676-7.
28. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:33-8.
29. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: Evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1775-81.
30. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function – physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-90.
31. Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli AL, Gus EI, et al. Estudo do encurtamento global do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 2003. (submetido à publicação).
32. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica JL, Satler F, Nicoloso LH, et al. Dynamics of the Pulmonary Venous Flow in the Fetus and Its Association With Vascular Diameter. *Circulation* 2003; 108:2377-80.
33. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatem D, Scheid M, et al. Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 2003. (submetido à publicação).

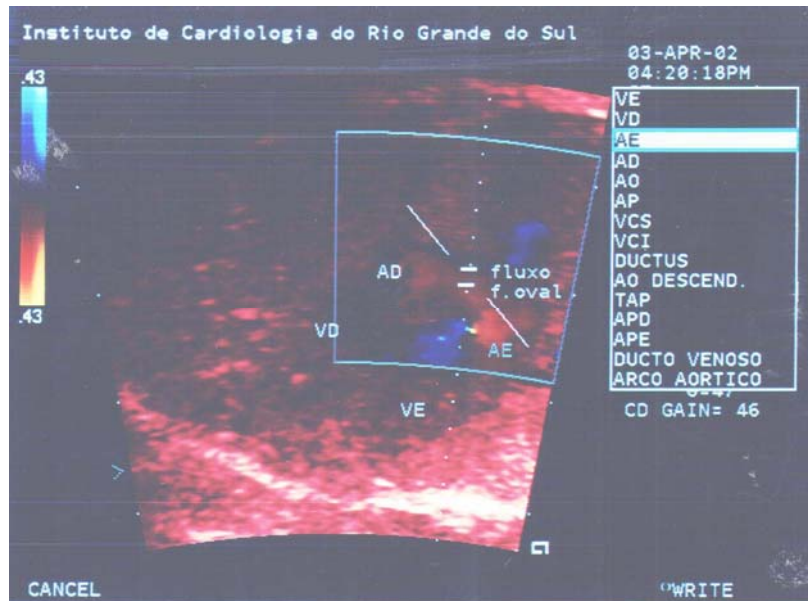


34. Frommelt PC. Pulsed Doppler tissue imaging of mitral annular motion: a new technique in the non-invasive assessment of diastolic function. *Prog Ped Cardiol* 1999; 10: 75-82.

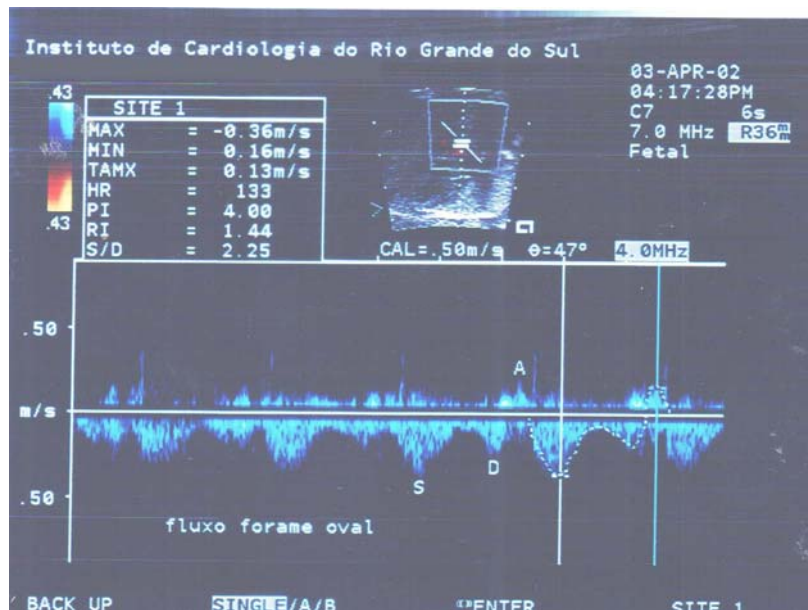
Tabela 1. Dados Demográficos

	<b>Grupo I (FMD com HM)</b>	<b>Grupo II (FMD sem HM)</b>	<b>Grupo III (controles)</b>
N	15	37	49
Idade Materna (anos)			
Mínima	20	17	15
Máxima	43	43	41
Média (DP)	32,33 ± 7,99	32,00 ± 5,90	30,45 ± 5,64
Idade Gestacional (semanas)			
Mínima	27	24	20
Máxima	38	37	33
Média (DP)	32,67 ± 3,13	31,89 ± 3,63	25,43 ± 3,44

FMD: feto de mãe diabética; HM: hipertrofia miocárdica



(a)



(b)

Figura 1. Fluxo pelo Forame Oval. (a) Imagem bidimensional com mapeamento a cores do fluxo através do forame oval em feto de mãe diabética com 32 semanas de gestação. (b) Curva espectral Doppler-ecardiográfica do fluxo através do forame oval, no mesmo feto. Observam-se os picos de velocidade sistólica(S), diastólica(D) e pré-sistólica(A).

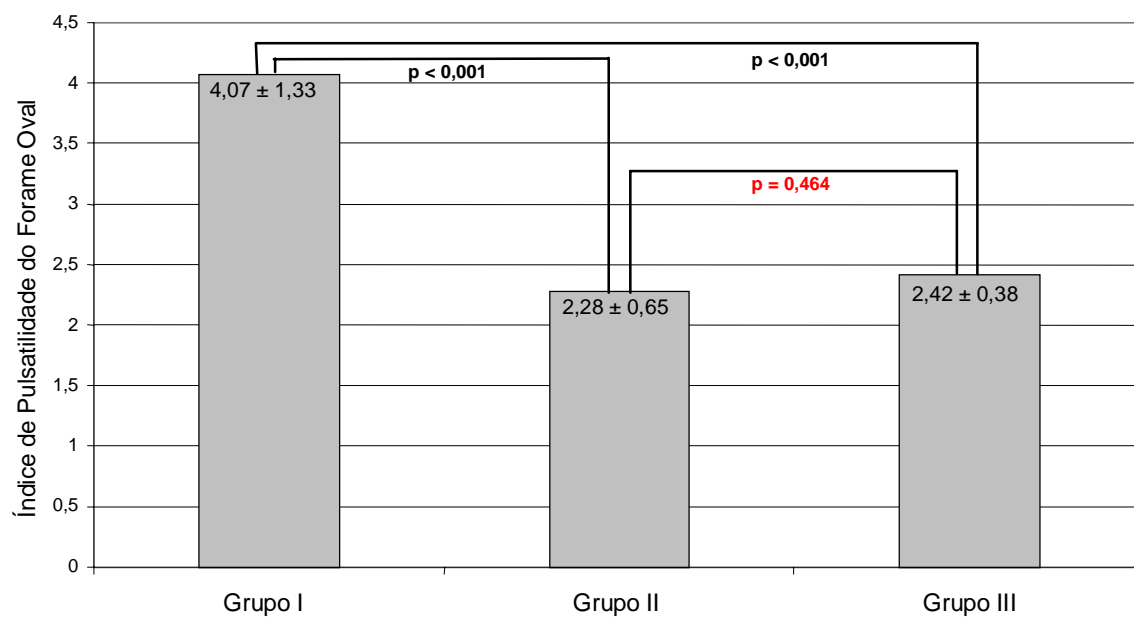


Figura 2. Diagrama comparando os índices de pulsatilidade entre os grupos I, II e III

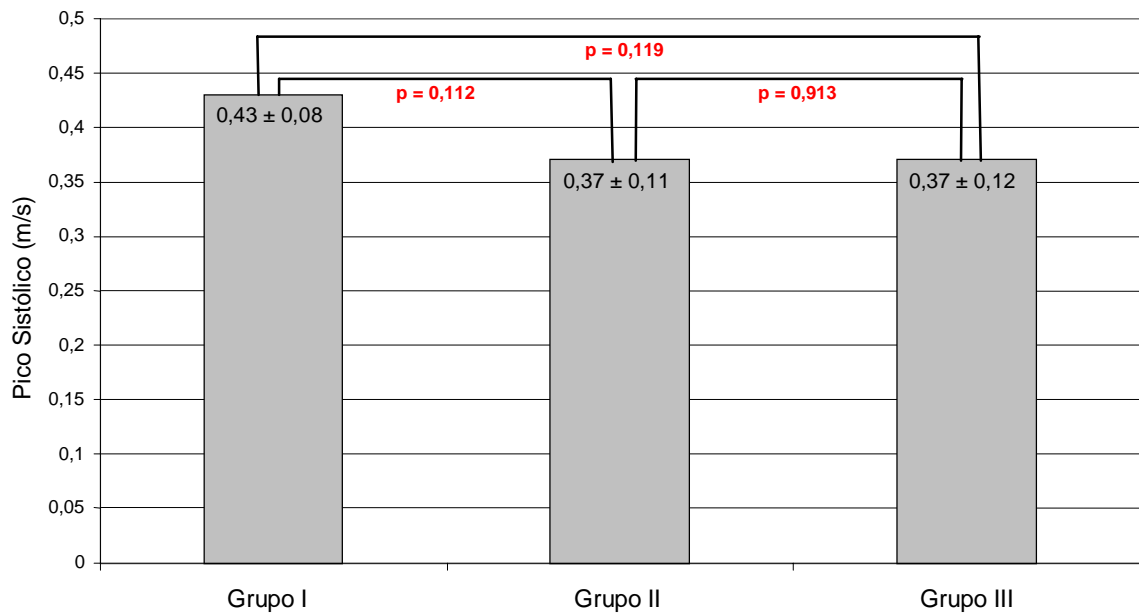


Figura 3. Diagrama comparando os picos de velocidade sistólica pelo forame oval nos Grupos I, II e III.

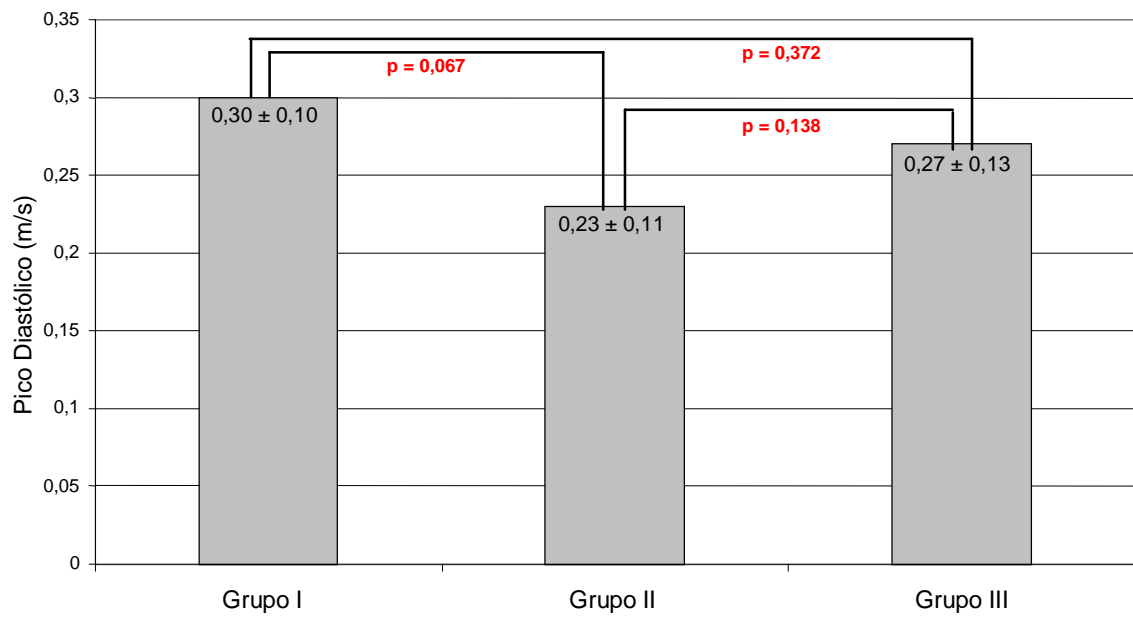


Figura 4. Diagrama comparando os picos de velocidade diastólica pelo forame oval nos Grupos I, II e III.

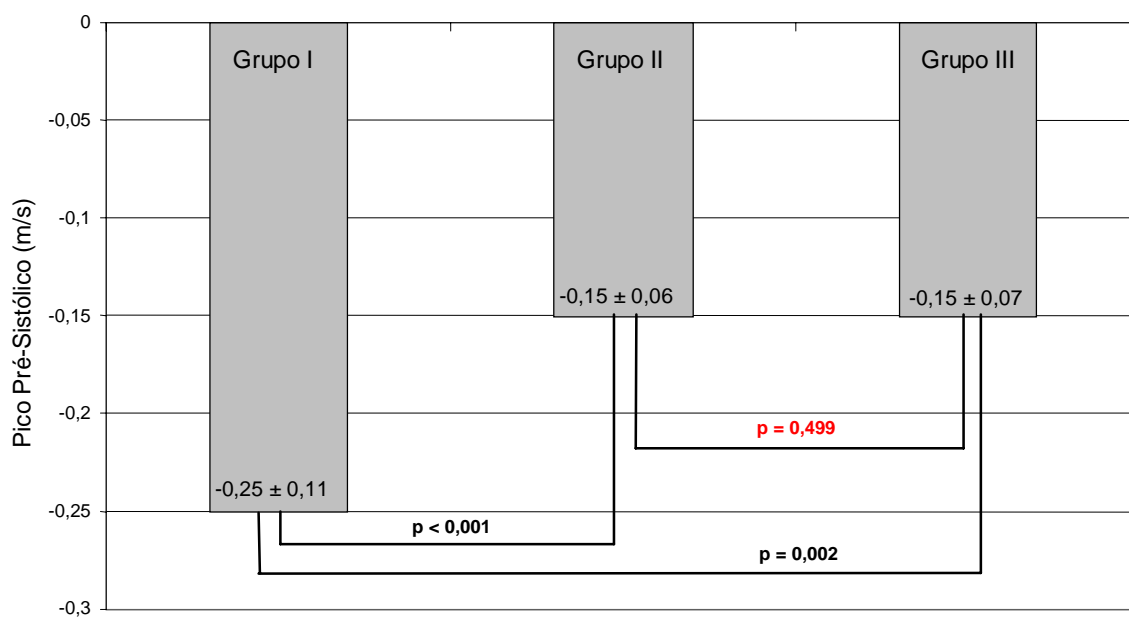


Figura 5. Diagrama comparando os picos de velocidade pré-sistólica pelo forame oval nos Grupos I, II e III.

|

---

---

**ANEXOS**

---

---



## ANEXO A - Dados de Identificação e Demográficos

Nome: .....

Idade: .....

Gesta:  P  A  IG

### Diabetes

Prévio  Gestacional  Não

Nível glicêmico: .....

Sim  Não

### Uso de Insulina

Outras drogas ..... Diâm. Biparietal .....

Antecedentes .....

### Renda

Até 3 SM  3 - 5 SM  5 - 10 SM  > 10 SM

### Escolaridade

1º Grau	2º Grau	Superior	PG	Especializ
Incompleto	Incompleto	Incompleto		Mestrado
Completo	Completo	Completo		Doutorado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Pós-Grad
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

<b>Fluxo</b>	Mitral	Onda A	Onda E
	Tricúspide	Onda A	Onda E

Forame Oval  
Pico sistólico  
Pico diastólico  
Pico pré-sistólico  
Índice de Pulsatilidade

<b>Espessura Septal</b>	Espessura parede post	Diâm sist VE	Diâm diast VE
-------------------------	-----------------------	--------------	---------------

## ANEXO B – Consentimento Livre e Esclarecido



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL/  
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Consentimento Livre e Esclarecido

**ALTERAÇÕES DO FLUXO NO FORAME OVAL EM  
FETOS COM HIPERTROFIA MIOCÁRDICA  
SECUNDÁRIA AO DIABETES MATERNO**

---

**(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:

1º Foram explicadas as justificativas e os objetivos da pesquisa

2º 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.

3º Foram descritos os benefícios que poderão ser obtidos:

Os benefícios esperados desta nova técnica são: melhor compreensão do desenvolvimento do feto.

4º 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, passo chamar o Dr. Paulo Zielinky (investigador) no telefone 3. 230.36.36.

5º 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.

6º Foi dada a garantia de não ser identificada e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à minha privacidade.

7º Foi assumido o compromisso de proporcionar-me informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade em continuar participando.

8º 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, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_  
(dia) (mês) (ano)

Assinatura do paciente \_\_\_\_\_

Assinatura do Médico Responsável \_\_\_\_\_

Nome do médicos responsáveis: Dr. Paulo Zielinsky – CREMERS 5857 / Dra Marlui Mesquita Scheid - CREMERS 18168

Declaro que este formulário foi lido para..... (nome do paciente) em  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (data) pelo ----- (nome do  
pesquisador) enquanto eu estava presente -----  
----- (Assinatura da Testemunha) ----- (Nome)