

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

KAREN GUIMARÃES FUSCALDI AGUILAR

**PRESENÇA DE ACHADOS
ECOCARDIOGRÁFICOS COMPATÍVEIS COM
CARDIOPATIA CONGÊNITA ENTRE FETOS
DE MÃES DIABÉTICAS E SUA RELAÇÃO
COM OS NÍVEIS PLASMÁTICOS MATERNS
DE FRUTOSAMINA**

BELO HORIZONTE

2011

KAREN GUIMARÃES FUSCALDI AGUILAR

**PRESENÇA DE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS
COMPATÍVEIS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA
ENTRE FETOS DE MÃES DIABÉTICAS E SUA
RELAÇÃO COM OS NÍVEIS PLASMÁTICOS
MATERNOS DE FRUTOSAMINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte
2011**

Aos meus pais, sem os quais não teria chegado até aqui.

Ao Rafa, razão da minha felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, professor associado do DGO da FM-UFMG, meu orientador, pelo exemplo de ética e competência, pelos conselhos e compreensão, por ser parte imprescindível na minha formação médica e humana.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, professor titular do DGO da FM-UFMG, coordenador do CEMEFÉ do HC-UFMG, por me mostrar que o conhecimento é irresistível.

À Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira, professora associada do DGO da FM-UFMG, membro do CEMEFÉ do HC-UFMG, pela paciência e vontade de ensinar.

À Profa. Dra. Zilma Nogueira Reis, professora adjunta do DGO da FM-UFMG, membro do CEMEFÉ do HC-UFMG, por realizar a estatística deste trabalho, por estar sempre disponível, por me trazer idéias novas.

Aos meus colegas residentes, que caminharam comigo nesta estrada de aprendizagem.

Às gestantes diabéticas, que participaram deste estudo, vítimas, muitas vezes, de um sistema público ineficaz em promover saúde.

“O impossível é questão de tempo.”

Alberto Saliel

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	19
2 - REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 - Definições.....	25
2.1.1 - Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1.....	25
2.1.2 - Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2.....	28
2.1.3 - Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	30
2.1.4 - Outros tipos de Diabetes.....	33
2.2 - Prevalência e Incidência.....	34
2.3 - Teratogenicidade.....	37
2.3.1 - Diabetes <i>Mellitus</i> Pré-gestacional x Teratogenicidade.....	37
2.3.2 - Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional x Teratogenicidade.....	39
2.3.3 - Mecanismos de Teratogenicidade.....	42
2.3.4 - Cardiopatia Congênita x Diabetes <i>Mellitus</i>	45
2.4 - Frutosamina.....	49
3 - OBJETIVO.....	53

4 - PACIENTES E MÉTODOS.....	55
4.1 - Pacientes.....	56
4.1.1 - Critérios de Inclusão.....	56
4.1.2 - Critérios de Exclusão.....	56
4.1.3 - Caracterização e Distribuição das Gestantes e dos Fetos.....	57
4.2 - Métodos.....	60
4.2.1 - Classificação do Diabetes Materno.....	60
4.2.2 - Avaliação Ecocardiográfica Fetal.....	60
4.2.3 - Dosagem de Frutosamina Materna.....	63
4.3 - Análise Estatística.....	63
4.4 - Aspectos Éticos.....	65
5 - RESULTADOS.....	66
6 - COMENTÁRIOS.....	77
6.1 - Por que estudar os efeitos do Diabetes na gravidez?.....	78
6.2 - Controvérsias em relação ao Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional.....	79

6.3 - A importância do estudo de marcadores de doenças.....	81
6.4 - Por que utilizar a dosagem de frutossamina plasmática materna na seleção de pacientes?.....	82
6.5 - As dificuldades na realização de estudos clínicos.....	84
6.6 - Comentários finais.....	86
7 - CONCLUSÕES.....	92
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
9 - ANEXO.....	107

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Caracterização das gestantes diabéticas, de acordo com a idade (em anos), paridade e idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão neste estudo.....	57
TABELA 2 - Distribuição das gestantes diabéticas, de acordo com a idade (em anos), no momento da inclusão neste estudo.....	58
TABELA 3 - Caracterização das gestantes do estudo, por classificação do diabetes <i>mellitus</i>	59
TABELA 4 - Caracterização das gestantes do estudo, quanto ao uso de insulina.....	67
TABELA 5 - Caracterização das gestantes do estudo, quanto ao uso de insulina e dosagem de frutossamina plasmática.....	68
TABELA 6 - Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita no grupo de estudo.....	69
TABELA 7 - Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita, segundo classificação do Diabetes.....	70
TABELA 8 - Achados ecográficos compatíveis com cardiopatia congênita, segundo uso de insulina.....	71
TABELA 9 - Caracterização das gestantes do estudo, quanto à classificação do diabetes e dosagem de frutossamina plasmática materna.....	72

TABELA 10 - Valores séricos maternos da primeira dosagem de frutossamina realizada no pré-natal.....	72
TABELA 11 - Valores séricos da primeira dosagem de frutossamina plasmática materna e sua relação com a presença ou ausência de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita	74
TABELA 12 - Fatores de risco para achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita em fetos de gestantes diabéticas.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes diabéticas, de acordo com a idade, no momento da inclusão neste estudo.....	58
GRÁFICO 2 - Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita entre os fetos incluídos neste estudo.....	68
GRÁFICO 3 - Valores séricos da primeira dosagem de frutossamina materna e classificação do DM.....	73
GRÁFICO 4 - Valores séricos da primeira dosagem de frutossamina materna e uso de insulina.....	75

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Visão de quatro câmaras cardíaca ao eco fetal.....	62
FIGURA 2 - Imagem ecocardiográfica de miocardiopatia hipertrófica fetal.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AECC	- Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita
ADA	- American Diabetes Association
CDC	-Centers for Disease Control and Prevention
CEMEFE	- Centro de Medicina Fetal
DGO	- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
DM	- Diabetes <i>Mellitus</i>
DMG	- Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
DMPG	- Diabetes <i>Mellitus</i> Pré-Gestacional
DMID	- Diabetes <i>Mellitus</i> Insulino-Dependente
DMNID	- Diabetes <i>Mellitus</i> não Insulino-Dependente
ECO	- Ecocardiograma
HC	- Hospital das Clínicas
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ocorrência de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita em fetos cujas mães tiveram diabetes *mellitus* pré-gestacional ou gestacional e associar aos níveis plasmáticos maternos de frutossamina. **Pacientes e Métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo, no qual foram analisados 126 registros médicos de gestantes ($31,1 \pm 6.6$ anos de idade), no período de 2000 a 2007, que realizaram ecocardiograma fetal pelo mesmo médico, indicado pela presença de diabetes *mellitus*. Fizemos a análise da primeira dosagem de frutossamina realizada durante o pré-natal (22.1 ± 8.1 semanas de gestação) que foi encontrada em 91 registros médicos. A presença ou ausência de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita, seja estrutural ou funcional, foi associada aos níveis plasmáticos maternos de frutossamina por regressão logística. Utilizou-se também a razão de chances ajustada pela idade materna e uso de insulina. **Resultados:** Sessenta e oito fetos (54% dos 126 fetos) apresentaram achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita. Dez (14,7% dos 68 fetos) apresentaram achados funcionais. Cinquenta e oito (85,3% dos 68 fetos) apresentaram achados estruturais isolados ou associados a alterações funcionais. Dentre aqueles com alterações estruturais, cardiomegalia de qualquer câmara cardíaca foi a mais freqüente ($n=33$), seguida pela comunicação inter-ventricular ($n=21$). Dentre as alterações funcionais isoladas, a mais freqüente foi derrame pericárdico ($n=7$), seguida por bradicardia ($n=3$). A média de frutossamina plasmática foi maior entre as gestantes cujos fetos apresentaram achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita que naquelas cujo ecocardiograma fetal era normal (2.70 ± 0.78 mmol/L, 2.13 ± 0.53 mmol/L, respectivamente, $p < 0.0001$). A razão de chances para achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita entre fetos de gestantes com frutossamina plasmática anormal (> 2.68 mmol/L) foi 7,0 (2.4-20.1, 95% CI,

$p < 0.0001$). A razão de chances ajustada pela idade materna e uso de insulina foi 6,0 (1.9-18.6, 95% CI $p = 0.002$). **Conclusões:** Níveis plasmáticos anormais de frutossamina aumentam as chances de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita entre fetos de gestantes com diabetes *mellitus*.

Palavras-chaves: Diabetes *mellitus*, cardiopatias congênitas, frutossamina, ecocardiografia.

ABSTRACT

Purpose: To study the occurrence of congenital cardiopathies at echocardiography in fetuses whose mothers had preexisting or gestational diabetes mellitus (DM) and to associate to plasma levels of fructosamine during pregnancy. **Patients and Methods:** A register study covering 126 Brazilian pregnant women (31,1±6.6 years old), in 2000-2007, that were submitted to routine fetal echocardiography by the same physician, indicated because of DM during pregnancy. We analyzed the first dosage of plasma fructosamine during prenatal care (22.1±8.1 weeks of gestation) that was found in 91 medical records. The presence or absence of structural or functional echocardiographic findings of congenital cardiopathy was associated with fructosamine plasma levels by logistic regression. We assessed odds effect modification by maternal age and insulin usage. **Results:** Sixty eight fetuses (54% of the 126 fetus) presented echocardiographic findings of congenital cardiopathy. Ten (14,7% of the 68 fetus) had functional echocardiographic findings of congenital cardiopathy. Fifty eight (85,3% of the 68 fetus) presented structural echocardiographic findings of congenital cardiopathy or both. Among structural echocardiographic findings of congenital cardiopathy, cardiomegaly of any cardiac chamber was the most frequent (n=33), followed by interventricular communication (n=21). Among the functional ones, the most frequent was pericardial effusion (n=7), followed by bradycardia (n=3). The mean maternal fructosamine plasma level was higher among pregnant women whose fetuses presented CCE than in those whose fetuses did not (2.70±0.78mmol/L, 2.13±0.53mmol/L, respectively, p<0.0001). Crude Odds ratio for echocardiographic findings of congenital cardiopathy and abnormal plasma fructosamine (>2.68 mmol/L) was 7.0 (2.4-20.1, 95% CI, p<0.0001). Adjusted Odds ratio by maternal age and insulin usage was 6.0 (1.9-18.6, 95% CI p= 0.002). **Conclusions:** An abnormal fructosamine plasma level increases the chances of having CCE among referral pregnant women with DM.

Key words: Diabetes Mellitus, congenital cardiopathies, fructosamine, echocardiography.

1 INTRODUÇÃO

Apesar do avanço que se tem observado na assistência obstétrica, as malformações fetais são ainda responsáveis por grande número de mortes perinatais em todo o mundo.

Muitas doenças maternas têm sido relacionadas ao aumento da incidência de defeitos congênitos. Nesse contexto, o diabetes *mellitus* (DM) merece especial atenção, devido ao crescente número de mulheres diabéticas na população em idade reprodutiva.

Em 1989, representantes dos departamentos de saúde de todos os países da Europa se encontraram no “*Regional Offices Of The World Health Organization And The International Diabetes Federation*” em St. Vincent, Itália e identificaram metas a serem atingidas no tratamento do DM. Uma das metas era que, em cinco anos, intercorrências gestacionais de mulheres diabéticas deveriam se aproximar das não-diabéticas.

Contudo, a realidade nos mostra que isso foi atingido somente em populações pequenas e em unidades especializadas, com pouco impacto na população geral.

A literatura é rica em documentar que mulheres grávidas, com diabetes *mellitus* pré-gestacional (DMPG), possuem risco aumentado para abortamento espontâneo de primeiro trimestre e malformações fetais maiores, como defeitos cardíacos. Além disso,

apesar de controverso, o Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) também tem sido relacionado às anomalias ao nascimento.

O DM materno afeta o coração fetal tanto estruturalmente quanto funcionalmente. Em muitos casos, o prognóstico neonatal pode ser modificado através do planejamento da assistência materno-fetal em centros especializados.

Apesar da fisiopatologia da associação entre DM e malformações maiores não estar completamente esclarecida, estudos sugerem que a hiperglicemia desenvolve papel fundamental neste contexto.

A dosagem de hemoglobina glicosilada e frutosamina plasmática têm se tornado ferramentas úteis capazes de refletir a hiperglicemia.

Vários estudos mostraram que a hemoglobina glicosilada tem sido eficaz nestas situações, revelando correlação positiva entre bom controle glicêmico no período periconcepcional e menor incidência de malformações congênitas. A *American Diabetes Association* (ADA) reconhece ambos os testes (hemoglobina glicosilada e frutosamina), acrescentando que a frutosamina torna-se útil em situações onde a hemoglobina glicosilada não pode ser mensurada de forma segura.

Este trabalho avalia a possibilidade de se utilizar a dosagem plasmática materna de frutossamina, como marcador de risco para teratogenicidade, no segundo trimestre de gestação, direcionando gestantes diabéticas de risco aos centros de referência em ecocardiograma (eco) fetal.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (CEMEFE HC-UFMG) é referência no estado de Minas Gerais no estudo das doenças fetais e anomalias congênitas estruturais. Os fetos de gestantes diabéticas têm sido objeto de estudo pelo CEMEFEC HC-UFMG no universo dos agentes causadores de teratogênese. A identificação precoce de anomalias fetais, neste grupo, pode possibilitar o encaminhamento destas gestantes aos centros especializados, para uma abordagem perinatal adequada.

A minha inserção no CEMEFEC HC-UFMG se deu no momento em que, finalizando a residência de ginecologia e obstetrícia, me interessei pela medicina fetal e tive a oportunidade de completar minha formação acadêmica nesta área. Durante este período, pude participar ativamente dos trabalhos do grupo, e, dessa forma, me aprofundar no estudo da ultrassonografia obstétrica, que sempre me despertara interesse. A possibilidade de desenvolver esta

pesquisa aumentou minha motivação, pois acredito que ela poderá ser importante não só do ponto de vista acadêmico como também na prática clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definições

2.1.1 Diabetes *Mellitus* tipo 1

Segundo a definição do *Diabetes Foundation*, o DM tipo 1 é caracterizado pela deficiência absoluta de insulina, devido à destruição auto-imune de células beta-pancreáticas. No passado, essa condição era denominada “diabetes insulino-dependente” ou “diabetes juvenil” (FOWLER, 2010).

O transtorno pode ser sub-classificado em tipo 1A, se marcadores auto-ímunes são encontrados, no momento do diagnóstico (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 1997).

O subtipo 1B é caracterizado por deficiência absoluta de insulina, no qual os marcadores auto-ímunes não são identificados. Este subtipo pode ser mais comum nas pessoas de descendência asiática (ABIRU; KAWASAKI; EGUCH, 2002).

O DM tipo 1 é uma doença auto-imune multifatorial, compreendida como uma interação complexa entre susceptibilidade genética e fatores ambientais. Assim sendo, acredita-se que alguns

indivíduos nascem com um sistema imune que é predisposto a desenvolver esse tipo de DM. (ADA, 2010)

Há uma forte associação entre DM tipo 1 e indivíduos que possuem alguns haplotipos HLA. HLA dr4-dq8 e dr3-dq2 estão presentes em mais de 90% das crianças com DM tipo 1A. Além disso, 30-50% dos pacientes com DM tipo 1A são heterozigotos para HLA dr4-dq8 e dr3-dq2, enquanto essa combinação de alelos está presente em somente 2,4% da população geral. Importante notar, porém, que estas são associações e que a maioria das pessoas com ambos alelos HLA não desenvolvem DM tipo 1, demonstrando que outros fatores estão envolvidos na evolução dessa doença (DEVENDRA; EISENBARTH, 2003).

Várias teorias foram propostas para explicar o desenvolvimento do DM tipo 1 nos indivíduos susceptíveis geneticamente. Alguns destes fatores seriam vírus, como enterovírus, coxakie e rubéola, que foram apontados como gatilhos, mas não foram definitivamente comprovados como indutores da doença (LAMMI; KARVONEN; TUOMILEHTO, 2005).

Aditivos alimentares ou toxinas, como nitrosaminas, também foram apontados como causadores de diabetes (HELGASON;

JONASSON, 1981). Porém, até o momento, nenhuma dessas teorias foram cientificamente provadas.

O que se acredita, é que, após desencadeado o mecanismo de desenvolvimento do DM, a destruição auto-imune das células-beta pancreáticas leva a um declínio progressivo na capacidade de secreção de insulina. Eventualmente, esse declínio se manifesta como hiperglicemia após ingestão de grande quantidade de carboidrato, como uma refeição ou teste de tolerância à glicose. Quando, aproximadamente, 80% das células-beta pancreáticas foram destruídas, os pacientes desenvolvem os primeiros sintomas do diabetes (FOWLER, 2010).

O DM tipo 1 está comprovadamente associado a eventos adversos na gravidez, como abortamentos, perdas fetais tardias, malformações e óbito neonatal (MCELVY *et al.*, 2000). Estudos têm mostrado que, as chances de complicações materno-fetais poderiam ser reduzidas através de cuidados pré-concepcionais efetivos e suporte intensivo, a fim de atingir controle glicêmico adequado antes e durante toda a gestação (NEGRATO *et al.*, 2010). Apesar disso, a melhora na morbimortalidade perinatal tem sido insuficiente e o prognóstico de gravidez em mulheres com DM tipo 1 permanece ruim (JAECCI; ROMAN, 2006).

2.1.2 Diabetes *Mellitus* tipo 2

A ADA (2006) afirma que o DM tipo 2 é um grupo heterogêneo de condições clínicas, causado por uma combinação de resistência à insulina e relativa deficiência insulínica, com crescente produção de glicose hepática. É importante notar que, em alguns indivíduos, prevalece a resistência insulínica e, em outros, a deficiência insulínica. A resistência insulínica geralmente precede a deficiência insulínica.

Como o DM tipo 1, o DM tipo 2 também envolve tanto a susceptibilidade genética como os fatores ambientais, apesar de o componente genético ser mais importante no DM tipo 1 (FOWLER, 2010).

A obesidade está associada à crescente resistência insulínica e deve ser considerada a causa da maior frequência de DM tipo 2 em obesos. O mecanismo preciso pelo qual a obesidade leva a resistência insulínica não está completamente elucidado, mas está relacionado a vários fatores bioquímicos, como ácidos graxos livres, leptina, fator de necrose tumoral alfa e outras substâncias (ADA, 2006).

O que está bem estabelecido, porém, é que o sobrepeso e obesidade estão fortemente associados ao desenvolvimento do DM

tipo 2 e, provavelmente, são responsáveis pela maior parte dessa pandemia. Além disso, a perda de peso está associada, em estudos prospectivos, à redução dos casos e gravidade do DM tipo 2 (KNOWLER *et al.*, 2002).

Alguns autores sugeriram que 40% da massa de células-beta poderia ter sido “perdida” em indivíduos que tinham intolerância à glicose, e 60% em pacientes com DM tipo 2 clínico (BUTLER *et al.*, 2003). A resistência insulínica e relativa deficiência insulínica levariam também à crescente gliconeogênese hepática, o que agravaria a hiperglicemia.

Muitos autores especulam que a crescente resistência insulínica tem característica genética e que poderia ser piorada pela obesidade, sendo, porém compensada pela crescente produção de insulina. Alguns indivíduos, porém, não poderiam manter essa compensação devido à falência das células-beta, o que levaria ao desenvolvimento do DM tipo 2. Tais informações levam a fortes recomendações para as equipes de saúde encorajarem a redução de peso como profilaxia e controle dessa doença. (FOWLER, 2010)

2.1.3 Diabetes *Mellitus* Gestacional

Segundo a classificação do *EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS* (1997), DMG é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, com início ou primeiro reconhecimento durante a gestação, independentemente do uso de insulina ou persistência da condição após a gravidez.

Os critérios iniciais para o diagnóstico do DMG foram estabelecidos há mais de 40 anos (O' SULLIVAN; MAHAN, 1964) e, com algumas modificações (CUTCCHIE; CHEUNG; SIMMONS, 2006), permanecem em uso até hoje. Esses critérios foram escolhidos para identificar mulheres de alto risco para o desenvolvimento de DM após a gravidez (METZGER *et al.*, 2007) ou derivaram de critérios utilizados para a população geral (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 1980) e não, necessariamente, para identificar gestações com risco aumentado de eventos perinatais adversos (*INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS*, 2010).

O conceito, em uso atualmente, classifica como DMG, mesmo os casos de DM tipo 1 ou 2 que não foram diagnosticados

previamente à gravidez (METZER & COUSTAN, 1998; NEGRATO *et al.*, 2010).

Devemos levar em consideração as diferentes rotinas adotadas em cada local para o rastreio do DMG e os diferentes critérios utilizados para o seu diagnóstico. As diferentes condutas em relação a quem se vai rastrear e que nível de glicemia será considerado como anormal alteram sobremaneira a prevalência da doença.

O DMG é geralmente diagnosticado na segunda metade da gravidez e afeta, especialmente, o crescimento fetal (FETITA *et al.*, 2006). Para NEGRATO *et al.* (2010), se for diagnosticado antes desse período, é porque, provavelmente, se trata de DMPG, de qualquer tipo, que estava presente antes da gravidez e não tinha sido reconhecido previamente.

Como lembram CATALANO *et al.* (1999), vários fatores são responsáveis por contribuir com o desenvolvimento do DMG. O maior responsável, porém, é a crescente resistência insulínica que aumenta na metade da gestação e através do terceiro trimestre. Esta elevação, durante a gravidez, é responsável pelo aumento do tecido adiposo materno e crescente *clearance* de insulina pela placenta (BUCHANAN; XIANG, 2005).

Quando há hiperglicemia persistente, o uso de insulina pode ser necessário e essas pacientes têm risco aumentado para morte fetal, assim como gestantes com DM tipo 1 ou 2 (QUEENAN; GABBE; CORNELIA, 2007).

Para FOWLER (2010) mulheres que experimentam um quadro de DMG tendem a ter resistência insulínica elevada após a gravidez, apresentando maior risco de desenvolver DM tipo 2. Assim, até 70% das mulheres que tiveram DMG poderiam desenvolver DM tipo 2 após 10 anos do parto.

Deve-se notar ainda, que o risco de DMG varia marcadamente em diferentes estudos e em pacientes de diferentes etnias (KIM; NEWTON; KNOPP, 2002). Além disso, é especialmente comum em populações com alto índice de DM tipo 2, tais como os afro-americanos, americanos de origem asiática e de origem hispânica. (ACOG, 2007).

Dessa forma, mulheres que tiveram DMG devem ser rastreadas regularmente para DM após a gravidez e receber intervenções no estilo de vida, o que talvez possa prevenir o desenvolvimento do DM tipo 2 (ACOG, 2007).

Importante também é reconhecer que, algumas vezes, o DM tipo 1 pode se manifestar pela primeira vez durante a gravidez. Mulheres

que apresentam rápida progressão ou exibem DM que não se resolve após a gestação, devem ser rastreadas para marcadores de diabetes auto-imune (FOWLER, 2010).

2.1.4 Outros tipos de Diabetes

A ADA (2010) reconhece mais de 56 tipos de DM. As doenças do pâncreas exócrino constituem uma das mais frequentes formas de DM na prática médica. Este grupo de desordens inclui algumas condições como fibrose cística, pancreatite, trauma, ressecção pancreática, hemocromatose, dentre outras. Essas desordens causam deficiência insulínica através da destruição das células-beta pancreáticas. O grau de diabetes é geralmente proporcional à gravidade de lesão do pâncreas, apesar de ser importante notar que certos indivíduos devam ter reserva de células-beta limitada antes da lesão pancreática, desenvolvendo diabetes após pequenas perdas de tecido pancreático.

Alguns defeitos monogênicos na função das células-beta foram descritos e coletivamente referidos como *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). Tipicamente, eles se manifestam na infância,

causando redução na secreção de insulina com ação insulínica normal, sendo caracterizados por herança autossômica dominante.

Existem também algumas doenças genéticas que levam à ação insulínica anormal. Exemplos incluem resistência insulínica tipo A e a síndrome Rabson-Mendenhall (ADA, 2006).

2.2 Prevalência e Incidência

O DM é a principal doença metabólica da gravidez. A ocorrência do DM tipo 1 na população de gestantes é 0,1% ao ano, a do DM tipo 2 é de 2 a 3 % ao ano e a do DMG, 12 a 13%, dependendo do critério diagnóstico utilizado e da população estudada. (NEGRATO *et al.*, 2010).

No Brasil, a prevalência do DMG encontrada no *Brazilian Study of Gestacional Diabetes Working Group* foi 7,6% (SCHIMIDT *et al.*, 2000). Acredita-se que essa prevalência seja bem maior, devido à falta de abrangência universal do pré-natal, ficando um número expressivo de gestantes fora dos métodos de rastreio realizados de rotina. Outras vezes, o acesso ao pré-natal é tardio, os exames demorados, não se tendo tempo hábil para realizar o

diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2010).

O aumento na incidência de mulheres com DMPG é devido, predominantemente, ao DM tipo 2 (DUNNE *et al.*, 2003). O número de mulheres com DM tipo 1 tem permanecido constante, mas a duração do diabetes anterior à gestação tem aumentado, devido ao diagnóstico precoce observado nas últimas décadas. Dessa forma, o diagnóstico precoce do DM tipo 1, aliado à tendência atual de postergar a gravidez, elevam o número de gestantes com doença superior a 20 anos (GARDNER *et al.*, 1997).

Apesar da incidência do DM ser crescente, o mesmo não é homogeneamente distribuído na população. A pesquisa em andamento do *NATIONAL HEALTH AND NUTRITION* (NHANES, 2006) constatou que a prevalência do DM é consideravelmente maior na raça negra, o aumento da incidência do DM, com a idade, está presente em todos os grupos étnicos, a urbanização crescente, envelhecimento da população, aumento dos casos de obesidade e taxas decrescentes de atividade física estão contribuindo para o crescimento do DM no mundo. Assim, a ADA (2000) reconhece que

o DM tipo 2 está se manifestando mais precocemente, até mesmo na adolescência.

Na América Latina, o número estimado de diabéticos deve aumentar 65%, chegando a quase 30 milhões de casos, conforme dados apresentados no *Diabetes Summit for Latin America*, que teve início em 30 de junho de 2010, em Salvador, Bahia. Acredita-se que o Brasil, juntamente com o México estão entre os dez países com maior incidência de DM no mundo. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2010).

A maioria dos países latino-americanos não desenvolve um sistema de vigilância epidemiológica para doenças crônicas na população adulta, em particular para o diabetes. Para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia, as informações sobre a prevalência do DM derivam de inquéritos realizados esporadicamente e não em bases regulares. Dessa forma, poucos têm uma abrangência nacional, sendo a maioria envolvendo cidades ou regiões, o que dificulta a obtenção de dados estatísticos confiáveis.

2.3 Teratogenicidade

2.3.1 Diabetes *Mellitus* Pré-Gestacional x Teratogenicidade

A literatura é rica em documentar que mulheres grávidas com DMPG possuem risco aumentado para abortamento espontâneo de primeiro trimestre e malformações fetais maiores (SCHAEFERGRAF *et al.*, 2000; NEGRATO *et al.*, 2010).

De acordo com JAEGGI e ROMAN (2006), malformações maiores estão aumentadas de duas a dez vezes em gestações complicadas pelo DM tipo 1 ou 2.

Outros estudos mostram que mulheres diabéticas, em idade reprodutiva, necessitam de um melhor aconselhamento pré-gestacional, uma vez que, defeitos congênitos ocorrem em 5 a 8% das gestações, aproximadamente, o dobro da incidência da população geral (BOULOT *et al.*, 2003; MARCH OF DIMES PERINATAL CENTER, 2006). Seguindo o mesmo raciocínio, ALLEN *et al.* (2007) afirmam que, o reconhecimento pré-concepcional de mulheres com alto risco para DM tipo 1 ou 2 e o controle glicêmico adequado devem reduzir o risco de malformações congênitas.

Os estudos são controversos em considerar a influência de fatores raciais, culturais ou étnicos nos índices de anomalias maiores. Por outro lado, são unânimes em considerar a hiperglicemia como principal fator teratogênico no diabetes materno (SHARPE *et al.*, 2005).

As anomalias congênitas mais comumente associadas ao DMPG envolvem o sistema cardiovascular, o sistema nervoso central, a face e extremidades do feto (ABERG; WESTBOM; KALLEN, 2001).

Em metanálise realizada pela The Endocrine Society (2009), 33 estudos, de 1987 a 2008, foram analisados para comparar eventos adversos em gestações agravadas pelo DM tipo 1 ou 2. Mulheres com DM tipo 2 tiveram níveis mais baixos de hemoglobina glicosilada, porém, riscos maiores de mortalidade perinatal (OR: 1,5, IC 95%, 1,15-1,95), sem diferenças significativas nas chances de malformações congênitas. Essa metanálise concluiu que, apesar de apresentar alterações glicêmicas menos graves, o DM tipo 2 não apresenta melhores resultados perinatais que o DM tipo 1 (BALSELLS *et al.*, 2009). Para CASSON *et al.* (1997) e ALLEN *et al.* (2007), a incidência de malformações fetais maiores parecem ser similares em fetos de gestantes com DM tipo 1 ou 2.

2.3.2 Diabetes *Mellitus* Gestacional x Teratogenicidade

A Literatura não é unânime em considerar o efeito teratogênico do DMG. Estudo retrospectivo mostrou que mulheres com DMG tinham risco de anomalias congênitas semelhante à população geral. Entretanto, em mulheres com DM persistente no puerpério, a incidência de anomalias congênitas (4,6%) foi semelhante à encontrada em gestantes com DM tipo 1 (5,9%) ou tipo 2 (4,4%) (HANSON; PERSSON; THUNELL, 1990).

Para SCHAEFFER *et al.* (1997) e BUCHANAN e KJOS (1999), mulheres com glicemia de jejum superior a 120 mg/dL, detectada pela primeira vez na gravidez, apresentam o dobro do risco para anomalias congênitas, quando comparadas às gestantes saudáveis.

Estudo realizado com 1,2 milhão de nascimentos, selecionou 3.864 crianças nascidas de mulheres com DMPG e 8.688 nascidas de mulheres com DMG. No grupo do DMPG, a incidência de malformações congênitas foi 9,5%, enquanto no grupo do DMG foi 5,7%. Porém, algumas malformações isoladas, como anomalias cardíacas, estavam excessivamente aumentadas no grupo do DMG. Este estudo concluiu que, no grupo de mulheres com DMG, existe um subgrupo apresentando risco aumentado para embriopatia

diabética, talvez pela presença do DM tipo 2 não diagnosticado previamente à gestação (ABERG; WESTBOM; KALLEN, 2001).

Avaliando gestações com risco aumentado de anomalias congênitas, excluindo abortamentos, SHEFFIELD *et al.* (2002) encontraram elevação em 3,4 vezes no risco de malformações fetais em gestantes com DMG e hiperglicemia ($p < 0,001$).

Outros estudos mostraram que há um aumento de 3 vezes no risco de malformações maiores, quando os efeitos combinados da obesidade materna (IMC igual a 30 kg/m²) e do DMG são considerados, e que o risco aumenta com a elevação do IMC. (MOORE *et al.*, 2000; CEDERGREN; KALLEN, 2003).

Estudando a prevalência de anomalias congênitas, em gestações complicadas pelo DMG, SAVONA-VENTURA e GATT (2004) encontraram valores semelhantes aos de gestações de mulheres saudáveis. Concluíram que o DMG, ao contrário do que ocorre com o DMPG, não parece aumentar o risco de teratogênese.

Em gestações complicadas pelo DMG, o risco de anomalias congênitas 1,2 vezes maior, foi encontrado por SHARP *et al.* (2005), em comparação com a população geral (IC 95%, 1.1–1.3).

Para a ADA (2005), o risco de malformações maiores, em fetos de mulheres com DMG, aumenta se o uso de insulina for necessário. Dessa forma, essa população deve incluir mulheres com DM tipo 2, cujos fetos devem ter sido expostos à hiperglicemia no primeiro trimestre de gravidez, antes ou durante a organogênese.

A Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Canadá revisou os artigos publicados na Biblioteca Cochrane e Medline, de 1990 a fevereiro de 2005, encontrando risco aumentado de anomalias congênitas, em gestantes com DMG, considerando que esse risco, provavelmente, está relacionado à inclusão de mulheres com DM tipo 2 não diagnosticado previamente à gestação (ALLEN *et al.*, 2007).

Estudo caso-controle multicêntrico foi realizado por CORREA *et al.* (2008), no qual, a razão de chances para DMPG e malformações isoladas foi 3,17 (IC 95%, 2,20 - 4,99) e malformações múltiplas foi 8,62 (IC 95%, 5,27 - 14,10). O DMG estava associado a um número menor de malformações. A razão de chances para DMG e malformações isoladas foi 1,42 (IC 95%, 1,17 - 1,73) e malformações múltiplas, 1,50 (IC 95%, 1,13 - 2,00).

2.3.3 Mecanismos de Teratogenicidade

De acordo com KOUSSEF (1999), a embriopatia diabética é um grupo de malformações congênitas ou disrupções atribuídas ao DM materno, sendo considerada diagnóstico de exclusão.

A patogenia das malformações fetais associadas ao DM pré-gestacional é pobremente entendida, mas deve ser multifatorial e também relacionada a deficiências nutricionais ou a metabólitos tóxicos (ZAW; STONE, 2002).

De todos os mecanismos teratogênicos, a hiperglicemia parece ser o mais estudado. DORNHOST (2002) publicou que os efeitos da hiperglicemia, no primeiro trimestre, estão entre inibir a diferenciação do trofoblasto, causar estresse oxidativo que altera a expressão dos genes essenciais na embriogênese e aumentar a apoptose no blastocisto.

Em geral, os efeitos adversos aumentam com a hiperglicemia materna, independentemente do tempo do diabetes. A hiperglicemia eleva o estresse oxidativo, que tem sido relacionado à teratogênese e à causa de abortamento precoce (KINALSKI *et al.*, 2001).

Hiperglicemia, hipóxia, anormalidades de cetonas e aminoácidos, além da glicolização de proteínas têm sido relatadas como potenciais teratógenos que irão alterar a sinalização da formação molecular e afetar negativamente a embriogênese. (ZAW; STONE, 2002).

Informações sobre o mecanismo de teratogenicidade do DM têm sido obtidas de modelos animais e estudos em humanos. A hipoglicemia, em estudos animais, também mostrou interferência com a cardiogênese, além de alterar a morfologia, função, metabolismo e expressão de certas proteínas no coração do embrião (SMOAK, 2002).

A indução de apoptose na fase de pré-implantação, pela exposição a agentes tóxicos, por um curto período de tempo, tem mostrado resultar em defeitos de tubo neural, anormalidades de membros e malformações de parede abdominal, similares às malformações vistas entre filhos de mães diabéticas. Como lembra MOLEY (2001), se mais de 60% das células sofrerem apoptose, a gestação resultará em perda fetal. A perda de menos células (por exemplo, 40-50%) pode resultar tanto em malformação como abortamento, se essa morte celular envolver as principais células progenitoras no desenvolvimento.

Portanto, a morte celular programada, acelerada durante o período de pré-implantação, talvez seja responsável, em parte, pelas deformidades ou subdesenvolvimento do feto, e um mecanismo similar deve ser responsável pela embriopatia diabética. (GENEROSO *et al.*, 1987; KIMMEL *et al.*, 1993; POLIFKA *et al.*, 1996; MOLEY, 2001).

Para CHI; SCHLEIN & MOLEY (2000) e MOLEY (2001), a expressão de proteínas para o transporte facilitado de glicose (GLUT), nos embriões de mães diabéticas, está reduzida, em média 50%, o que potencialmente poderia dificultar o desenvolvimento embrionário.

Além disso, blastocistos em meios hiperglicêmicos, tanto *in vivo*, quanto *in vitro*, apresentaram um aumento de seis vezes na expressão da proteína BAX, comparados aos controles (MOLEY *et al.*, 1998).

BAX é um membro pro-apoptótico da família de proteínas BCL2 sintetizada na fase de blastocisto. Apoptose nesse estágio de desenvolvimento deve se manifestar, mais tarde, na gestação, como malformação ou, se perdas significativas de células ocorrerem, como abortamento (TAM, 1988; BRISON & SCHULTZ, 1996).

Outros mecanismos de teratogenicidade poderiam estar relacionados à obesidade. Vários autores apontaram a obesidade como fator de risco conhecido para DM, estabelecendo sua associação com anomalias congênitas. (ALLEN *et al.*, 2007). Para CEDERGREN & KALLEN (2003), a obesidade e o DM devem ter anormalidades metabólicas em comum, incluindo resistência insulínica e hiperinsulinemia. Como lembram ANDERSON *et al.*(2005), estudos incluindo mulheres com DM pré-gestacional (tipo 1 ou 2) e índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional igual ou superior a 28 kg/m² mostraram um aumento de 3 vezes no risco de anormalidades congênitas (excluindo gestações interrompidas no 2^o trimestre).

2.3.4 Cardiopatia Congênita x Diabetes *Mellitus*

Como lembram REECE & HOMKO (1994), as malformações cardíacas são o tipo mais comum de anomalia congênita nas gestações complicadas pelo diabetes.

Dentre todas as malformações maiores, detectadas em filhos de mães diabéticas, 40% a 50% referem-se a defeitos congênitos do coração (COUSINS, 1983; ALBERT *et al.*, 1996).

Para SHARPE *et al.* (2005), nas gestações de mulheres com DMPG, a incidência de anormalidades cardiovasculares aumenta de 2 para 34 por 1000 nascimentos.

A relação entre DM materno e cardiopatia congênita foi estudada através da pesquisa Baltimore-Washington Infant Study, de 1981 a 1989. Nessa pesquisa, foi verificado um aumento da razão de chances para defeitos cardiovasculares no DM tipo 1 (FERENCZ *et al.*, 1997).

O DM materno afeta o coração fetal tanto estruturalmente quanto funcionalmente. Na gestação inicial, tem efeito teratogênico, causando defeitos primários na cardiogênese. Na gestação tardia, causa uma forma particular de miocardiopatia hipertrófica (HORNBERGER, 2006; RUSSEL *et al.*, 2008).

Filhos de mães diabéticas têm risco aumentado de problemas cardiovasculares devido a defeitos cardíacos estruturais ou disfunção miocárdica pela hiperviscosidade, hipóxia, além de manifestações de insuficiência cardíaca congestiva. Dentre as malformações cardíacas estruturais, podem-se destacar os defeitos de septo atrial, defeitos de septo ventricular, hipoplasia de ventrículo esquerdo, transposição de grandes vasos da base, tetralogia de fallot e *truncus arteriosus* (ALLEN *et al.*, 2007).

Para RUSSEL *et al.* (2008), a cardiomegalia é um achado comum em recém-nascidos de mães diabéticas e deve contribuir para o risco de morte fetal nessas gestações.

A miocardiopatia hipertrófica é encontrada em 40% dos filhos nascidos de mães diabéticas, causando sintomas em 5% deles (EVERS; VALK; VISSER, 2004) e os achados ecográficos já podem ser identificados no segundo trimestre de gestação (JAEGGI; ROMAN, 2006).

O desenvolvimento da miocardiopatia hipertrófica é pobremente compreendido. Alguns estudos mostraram que a mesma era precedida de alterações no fluxo intra-cardíaco (RIZZO *et al.*, 1995) e outros demonstraram que mudanças na estrutura cardíaca ocorriam antes das alterações no fluxo cardíaco (JAEGGI; FOURON; PROULX, 2001). Essas manifestações foram caracterizadas como hipertrofia miocárdica seletiva, atribuídas à hiperinsulinemia fetal, resultante da hiperglicemia materna. Clinicamente, miocardiopatia hipertrófica significativa, tende a ocorrer tardiamente na gestação, tipicamente após 30 semanas. (JAEGGI; ROMAN, 2006).

O significado funcional da miocardiopatia hipertrófica é variável, indo de achados clinicamente insignificantes ao exame de

eco, à insuficiência cardíaca congestiva, como resultado da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica. Assim, enquanto as características morfológicas da miocardiopatia diabética são bem descritas, os mecanismos moleculares reguladores do seu desenvolvimento e resolução são ainda desconhecidos (WALTHER *et al.*, 1985; RUSSEL *et al.*, 2008)

Estudo recente mostrou que filhos de mães diabéticas, sem malformações, quando comparados a filhos de mães sem DM e ajustados para peso ao nascimento, tiveram corações mais pesados e medidas da parede ventricular mais espessas. Isto sugere que há alterações na estrutura e função cardíaca fetal, na presença de metabolismo alterado, colaborando para a susceptibilidade à hipóxia e à chamada morte fetal “inexplicada” nessa população (RUSSEL *et al.*, 2008).

A hipertrofia de septo inter-ventricular presente, mesmo em fetos de gestantes diabéticas bem controladas, progride do segundo trimestre ao termo, mas geralmente é benigna e regride espontaneamente durante a infância (JAEGGI; ROMAN, 2006).

Apesar disso, existem relatos de casos de morte fetal súbita, intra-útero, com macrosomia e miocardiopatia hipertrófica, a

despeito do bom controle glicêmico materno (SARDESAI *et al.*, 2001).

2.4 Frutosamina

Frutosamina é uma cetoamina formada por reação não enzimática entre glicose e proteína (60% a 70% da frutosamina é glicosilada com albumina no soro) que depende da severidade e da duração da hiperglicemia (WILLMS & LEHMANN, 1990; KOGA & KASAYAMA, 2010).

O mecanismo de formação da proteína glicosilada é semelhante ao da hemoglobina glicosilada, havendo somente diferenças na cinética de formação e na meia-vida. A meia-vida das proteínas varia de 1 a 3 semanas, ao contrário da hemoglobina, cuja meia-vida é de 120 dias. (ROBERTS *et al.*, 1988; WEERASEKERA, 2000).

Assim, a frutosamina sérica se relaciona diretamente com a dinâmica da glicemia, refletindo seus níveis plasmáticos médios nas últimas 3 semanas (ROBERTS *et al.*, 1988; WEERASEKERA, 2000; JENKINS, 2007).

A dosagem sérica de frutossamina está disponível desde a década de 80. Tanto a frutossamina quanto hemoglobina glicosilada são utilizadas para monitorizar o controle glicêmico de pacientes diabéticos, mas a hemoglobina glicosilada é mais popular e mundialmente aceita. Contudo, a American Diabetes Association reconhece ambos os testes e diz que a dosagem de frutossamina pode ser útil em situações de difícil mensuração da hemoglobina glicosilada (GOLDSTEIN *et al.*, 2004). Além disso, a dosagem da frutossamina pode ser útil, juntamente com a hemoglobina glicosilada, para monitorar o controle glicêmico de gestantes diabéticas (CHAUDRY; GILBY; CARROLL, 2007).

HASHIMOTO *et al.*(2010) publicaram que os níveis de hemoglobina glicosilada são muito afetados pela renovação eritrocitária. COBAN; OZDOGAN; TIMURAGAOGLU (2004) afirmaram que a anemia ferropriva, freqüente na gestação, altera os valores de hemoglobina glicosilada que têm se mostrado desproporcionalmente elevados em relação à glicemia. A dosagem da frutossamina não sofre interferências de medicamentos (com exceção do ácido ascórbico), alimentação, glicemia do momento e anemias. Valores diminuídos são observados, porém, em pacientes com perdas elevadas de

albumina e/ou doenças que aumentam o catabolismo protéico (BURTIS & ASHWOOD, 1998; HASHIMOTO *et al.*, 2010).

Sabe-se que a frutossamina está elevada em todos os casos de DM, sob controle metabólico inadequado. Quando ocorre a perda do controle glicêmico, a resposta da frutossamina, com elevação de valores, ocorre, praticamente, concomitante à hiperglicemia (BURIS & ASHWOOD, 1998; HASHIMOTO *et al.*, 2010).

REIS *et al.* (2010) mostraram que valores de frutossamina plasmática acima de 2,23 mmol/L tiveram sensibilidade de 88,2% na identificação de fetos com anormalidades ecocardiográficas, em gestantes com DMPG. Em outro estudo, REIS *et al.* (2010) demonstraram haver correlação entre os níveis maternos alterados de frutossamina (> 2,68 mmol/L) e anomalias ecocardiográficas, em fetos de gestantes com DMPG.

A dosagem de hemoglobina glicosilada e frutossamina plasmática são ferramentas úteis capazes de refletir a hiperglicemia crônica. Vários estudos mostraram que a glicohemoglobina tem sido eficaz nestas situações, revelando correlação positiva entre bom controle glicêmico no período periconcepcional e menor incidência de malformações congênitas (ABERG; RYDHSTROEM;

FRID, 2001; EVERS *et al.* 2002; LAUENBORG *et al.*, 2003). Contudo, o papel da dosagem de frutossamina como marcador teratogênico é pouco estudado. Dado o risco aumentado de anormalidades congênitas entre filhos de mães diabéticas, um *screening* bioquímico e ultrassonográfico e uma avaliação detalhada da estrutura cardíaca fetal deveriam ser oferecidos a todas as gestantes diabéticas (ALLEN *et al.*, 2007).

3 OBJETIVO

Avaliar a ocorrência de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita (AECC) em fetos de gestantes com DMPG ou DMG e associar aos níveis plasmáticos maternos de frutossamina, verificando, assim, a importância da frutossamina como marcador de 2º trimestre para complicações fetais.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram analisados os registros médicos de 126 gestantes, entre 2000 e 2007, que realizaram pré-natal no ambulatório do HC-UFMG e que foram submetidas ao eco fetal, realizado pelo mesmo médico, cuja indicação foi presença de DM (DMG ou DMPG). Em relação ao parto, nem todas as gestantes foram assistidas na Maternidade Otto Cirne.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os registros médicos de pacientes, com diagnóstico de DMG ou DMPG, que realizaram pré-natal no ambulatório do HC-UFMG e que foram submetidas ao eco fetal.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os registros médicos de pacientes cujas informações eram insuficientes para o estudo.

4.1.3 Caracterização e distribuição das gestantes e dos fetos

As gestantes foram caracterizadas, de acordo com a idade, paridade e idade gestacional, na realização do 1º exame de eco fetal (TAB. 1).

A idade gestacional de cada feto, no momento da inclusão no estudo, foi determinada pela data do último período menstrual, relatada na anamnese e conferida pela biometria fetal realizada no 1º exame ultrassonográfico, que deveria ser de primeira metade da gestação. Levamos em consideração o erro esperado pelas biometrias realizadas tardiamente.

TABELA 1

Caracterização das gestantes diabéticas, de acordo com a idade (em anos), paridade e idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão neste estudo (n=126)

Característica	Média	Desvio padrão	Mediana	Amplitude
Idade materna (anos)	31,1	6,6	31	16 - 44
Paridade	2	1 - 10
IG no 1º exame de ecocardiograma fetal (semanas)	27,5	4,7	28	18 - 38

IG: idade gestacional

Em relação à idade, as gestantes foram classificadas em 3 grupos: adolescentes (< 19 anos), adultas (19 a 34 anos) e idosas (\geq 35 anos). A TAB.2 e GRAF.1 demonstram o perfil etário dessa amostra.

TABELA 2

Distribuição das gestantes diabéticas, de acordo com a idade (em anos) no momento da inclusão neste estudo (n=126)

IDADE MATERNA	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
< 19 anos	7	5,6
19 a 34 anos	78	61,9
\geq 35 anos	41	32,5
TOTAL	126	100,0

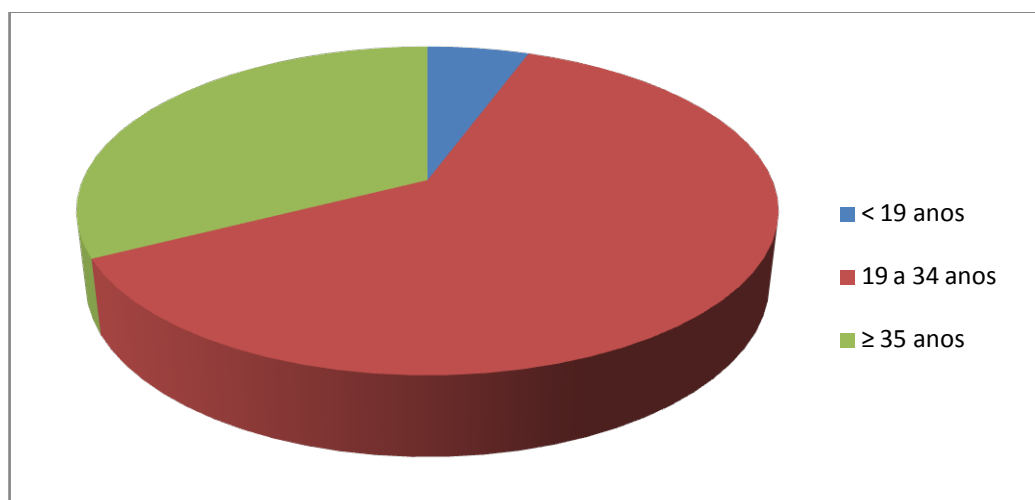


GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes diabéticas, de acordo com a idade, no momento da inclusão neste estudo.

A TAB.3 caracteriza as gestantes, de acordo com a classificação do DM. Gestantes com DMPG eram mais velhas que aquelas diagnosticadas com DMG. O acesso ao pré-natal de alto risco foi mais precoce para as gestantes com DMPG que para as com DMG, conseqüentemente a propedêutica recomendada para acompanhamento dessas gestantes, como eco fetal, também foi realizada mais precocemente.

TABELA 3

Caracterização das gestantes do estudo, por classificação do diabetes *mellitus*

Característica	DMPG Média ±DP (n=95)	DMG Média ±DP (n=31)	p	TOTAL (n=126)
Idade materna (anos)	33,7±4,9	30,2±6,9	0,003**	31,1±6,6
Paridade	2 (1 to 10)	3 (1 to 5)	0,01*	2 (1 a 10)
IG de referenciamento (semanas)	19.3±7,8	26.4±7,4	0,001**	21,1±8,3
IG do 1º exame de ecocardiografia fetal (semanas)	26,4±4,2	30.8±4,2	<0,001**	27,5±4,7

IG: idade gestacional, DP: desvio padrão, DMPG: Diabetes mellitus pré-gestacional, DMG: Diabetes mellitus gestacional, * Teste Kruskal Wallis, ** Teste t de médias

4.2 Métodos

4.2.1 Classificação do Diabetes Materno

Na revisão de registros médicos, foi considerado o diagnóstico determinado pelo endocrinologista, especializado no seguimento do diabetes na gravidez.

4.2.2 Avaliação ecocardiográfica fetal

O eco fetal foi realizado pelo mesmo examinador, no Centro de Medicina Fetal da Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, usando o aparelho de Ultrassom SONOACE 8800, da marca Medison® (Seoul, Korea), equipado com sonda de 3,5 MHz e filtro acústico de 100 Hz.

Foi realizada a biometria fetal com a finalidade de confirmar a idade gestacional. Além disso, realizou-se avaliação detalhada da anatomia cardíaca, num tempo médio de 40 minutos, consistindo em avaliação cardíaca estrutural (modo B), funcional (modo M) e hemodinâmica (Doppler), incluindo determinação da posição fetal, avaliação de derrames cavitários sugestivos de hidropisia fetal,

avaliação do cordão umbilical e determinação do situs visceral. A circunferência cardíaca foi determinada. A visão de quatro câmaras cardíacas foi realizada, assim como, a avaliação do sistema de drenagem venosa sistêmica e pulmonar, septo atrial e abertura do forame oval, morfologia e função das valvas atrioventriculares. Foi realizada avaliação detalhada da estrutura e função de ambos os ventrículos e septo ventricular quanto à espessura, motilidade e integridade. Grandes artérias, valva semilunar, arcos ductal e aórtico foram observados. Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita (AECC) foram classificados como funcionais quando a função cardíaca anormal foi detectada, mas nenhuma alteração estrutural foi identificada.

A presença de qualquer alteração estrutural, com ou sem comprometimento da função cardíaca, foi classificada como AECC estrutural. Nesse grupo, miocardiopatia hipertrófica foi analisada separadamente.



FIGURA 1 – Visão de quatro câmaras cardíaca ao eco fetal.
 FONTE: Arquivo de imagens CEMEFE HC-UFGM

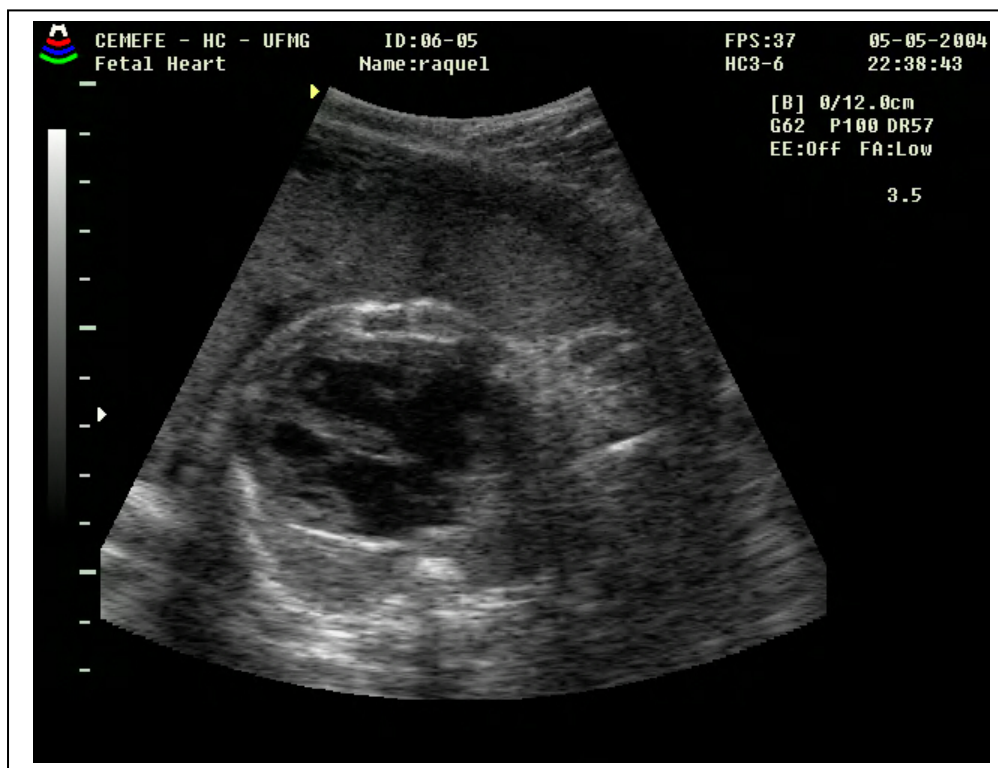


FIGURA 2 – Imagem ecocardiográfica de miocardiopatia hipertrofica fetal.
 FONTE: Arquivo de imagens CEMEFE HC-UFGM

4.2.3 Dosagem de Frutosamina Materna

Dos 126 registros médicos analisados, 91 apresentavam valores de frutosamina plasmática materna. Entre as dosagens de frutosamina registradas, apenas a primeira foi considerada na análise.

A coleta da amostra de sangue materno para a dosagem de frutosamina foi realizada no Laboratório da Faculdade de Medicina do HC-UFMG, estando, as gestantes, em jejum de 8 horas.

Os níveis de frutosamina plasmática materna foram medidos pelo kit comercial colorimétrico Analisa (Gold Analisa Diagnóstico Ltda) e os valores anormais foram determinados pelas referências próprias do laboratório, usando as médias de 95% da população saudável (2,68 mmol/L).

4.3 Análise Estatística

As variáveis qualitativas, em estudo, foram analisadas utilizando-se ferramentas de descrição de dados, como tabelas de freqüências e gráficos. As variáveis quantitativas foram descritas

pelas medidas de tendência central (média, mediana), medidas de dispersão (desvio-padrão, mínimo, máximo) e gráficos de caixas.

A associação entre AECC (funcional e estrutural, incluindo miocardiopatia hipertrófica isolada) e tipos de diabetes foi avaliada através do teste qui-quadrado. O teste exato de Fisher foi usado quando a frequência esperada era inferior a cinco. Fetos apresentando eco normal e anormal foram comparados aos níveis de frutossamina plasmática materna, usando o teste t de médias.

Para acessar o efeito do controle do diabetes no coração fetal, as pacientes foram divididas em bem controladas (primeira dosagem de frutossamina ≤ 2.68 mmol/L) e mal controladas (primeira dosagem de frutossamina > 2.68 mmol/L). A presença ou ausência de AECC (funcional ou estrutural) foi associada aos níveis de frutossamina plasmática por regressão logística.

A análise estatística e a construção dos gráficos foram feitos utilizando-se os *softwares* SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0 para Windows, MINITAB 14 e Microsoft Excel. O intervalo de confiança utilizado foi 95% e o nível de significância aceito para os testes foi $p < 0,05$.

4.4 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG e pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Parecer nº ETIC 232/02) (ANEXO).

O eco fetal e dosagem plasmática materna de frutossamina são exames realizados de rotina no seguimento de gestantes diabéticas do pré-natal de alto risco do HC-UFMG. Não houve, portanto, realização de exames com o objetivo único desta pesquisa.

Todas as gestantes participaram voluntariamente, tendo sido informadas sobre a realização do estudo, no momento do ingresso no pré-natal.

5 RESULTADOS

O uso de insulina foi considerado em todas as gestações. Assim, dividindo-se as gestantes em insulino-dependentes (DMID) e não insulino-dependentes (DMNID), as características maternas descritas nas TAB. 4 e 5 foram semelhantes em ambos os grupos.

TABELA 4

Caracterização das gestantes do estudo, quanto ao uso de insulina (n=126)

Característica	DMID (n=71)	DMNID (n=55)	p	TOTAL (n=126)
Idade materna (anos)	31,8±7,1	30,1±5,9	0,15*	31,7±6,6
Paridade	2 (1 to 10)	3 (1 to 9)	0,83**	2 (1 a 10)
IG de referenciamento (semanas)	20,4±8,1	22,4±5,5	0,28*	21,1±8,3
IG do 1º exame de ecocardiografia fetal (semanas)	27,0±4,4	28,3±4,9	0,15***	27,5±4,7

IG: idade gestacional, DMID: Diabetes mellitus insulino-dependente, DMNID: Diabetes mellitus não insulino-dependente, * Teste t de médias, ** Teste Kruskal Wallis, *** Teste qui-quadrado.

TABELA 5

Caracterização das gestantes do estudo, quanto ao uso de insulina e dosagem de frutossamina plasmática (n=91)

Característica	DMID (n=58)	DMNID (n=33)	p	TOTAL (n=91)
IG da 1ª dosagem de frutossamina (semanas)	21,8±8,0	22,6±8,4	0,67*	22,1±8,1

DMID: diabetes mellitus insulino-dependente, DMNID: diabetes mellitus não insulino-dependente, IG: idade gestacional, *Teste t de médias

Quanto aos resultados das avaliações ecocardiográficas, 68 fetos apresentaram AECC. Neste grupo, 58 fetos (85,3% de 68) tiveram AECC estrutural isolado ou associado a anormalidades funcionais. Os outros 10 fetos (14,7% de 68) tiveram AECC funcional isolado (GRAF.2, TAB.6).

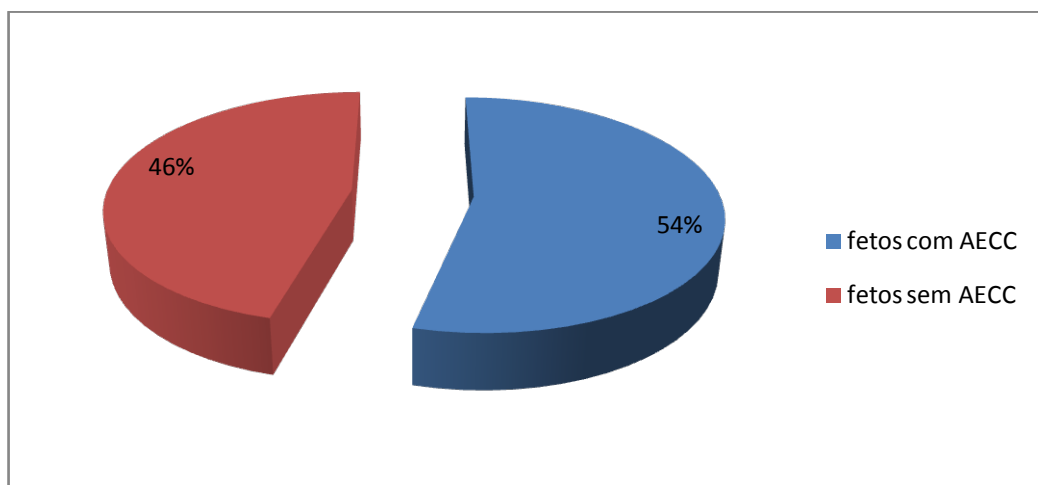


GRÁFICO 2 - Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita entre os fetos incluídos neste estudo (n=126)

TABELA 6

Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita no grupo de estudo

Achados	n	%
Presença de anormalidade	68	54,0
Anomalias funcionais	10	7,9
Anomalias estruturais	58	46,0
Miocardiopatia hipertrófica isolada	33	26,2

Entre os AECC estruturais (n=58), miocardiopatia hipertrófica isolada ocorreu em 33 fetos e comunicação inter-ventricular em 21.

Entre os AECC funcionais (n=10), o mais freqüente foi derrame pericárdico (n=07), seguido por bradicardia (n=03).

Os achados ecocardiográficos foram semelhantes nos grupos de DM (DMPG ou DMG).

Não houve associação entre o tipo de DM (DMPG ou DMG) e AECC, levando-se em consideração o total de anormalidades, os grupos (AECC funcional e AECC estrutural) ou subgrupos (cardiomiopatia hipertrófica). (TAB.7).

TABELA 7

Achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatias congênicas, segundo classificação do Diabetes (n=126)

Achados	DMPG (n=95)		DMG (n=31)		p
	n	%	n	%	
Presença de anormalidade	52	54,7	16	51,6	0,76*
Anomalias funcionais	7	7,4	3	9,7	0,69*
Anomalias estruturais	45	47,4	13	41,9	0,60*
Miocardiopatia hipertrófica isolada	24	25,3	9	29,0	0,68*

DMPG: Diabete mellitus pré-gestacional, DMG: Diabete mellitus gestacional, *Teste qui-quadrado,

A TAB. 8 mostra a classificação das pacientes em relação ao uso de insulina, sendo que, 71 gestantes eram usuárias de insulina (56,3% das 126). Entre estas, 53 estavam no grupo do DMPG e 18 estavam no grupo do DMG.

A análise estatística univariada mostrou associação entre a presença de AECC e o uso de insulina. Todas as anormalidades cardíacas funcionais isoladas estavam no grupo do DMID e a associação entre uso de insulina e anormalidades funcionais isoladas foi encontrada (TAB.8)

TABELA 8

Achados ecográficos compatíveis com cardiopatia congênita,
segundo uso de insulina (n=126)

Achados	DMID (n=71)		DMNID (n=55)		p
	n	%	n	%	
Presença de anormalidade	47	66,2	21	38,2	0,002*
Anomalias funcionais	10	14,1	0	0	0,005**
Anomalias estruturais	37	52,1	21	38,2	0,23*
Miocardiopatia hipertrófica isolada	22	31,0	11	20,0	0,16*

DMID: Diabetes Mellitus insulino-dependente, DMNID: Diabetes mellitus não insulino-dependente

*Teste qui-quadrado, **Teste exato de Fisher

A dosagem de frutossamina plasmática materna, durante a assistência pré-natal, foi encontrada em 91 registros médicos (TAB.9 e 10).

TABELA 9

Caracterização das gestantes do estudo, quanto à classificação do diabetes e dosagem de frutamina plasmática

Característica	DMPG (n=68)	DMG (n=23)	p	TOTAL (n=91)
IG da 1ª dosagem de frutamina (semanas)	20,5±7,9	26,7±7,0	0,001*	22,1±8,1

DMPG: diabetes mellitus pré-gestacional, DMG: diabetes mellitus gestacional,
*Teste t de médias.

TABELA 10

Valores séricos maternos da primeira dosagem de frutamina realizada no pré-natal (n=91)

Característica	Média	Desvio padrão	Amplitude
Valor sérico de frutamina (mmol/dL)	2,43	0,73	1,3 – 4,9

Os valores da primeira dosagem de frutamina foram semelhantes entre as gestantes com DMG ou DMPG (GRAF.3).

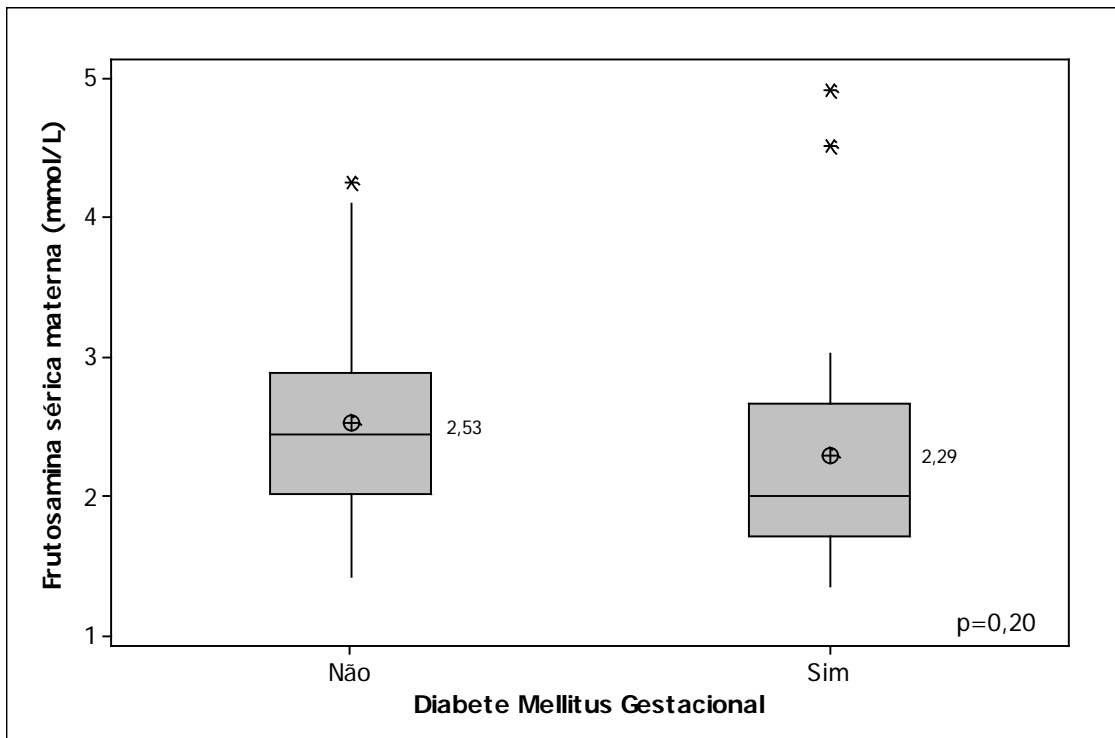


GRÁFICO 3 - Valores séricos da primeira dosagem de frutosamina materna, de acordo com a classificação do diabetes

As concentrações de frutosamina foram maiores entre gestantes cujos fetos apresentaram AECC que naquelas cujos fetos não apresentaram anomalias estruturais ou funcionais (TAB.11).

TABELA 11

Valores séricos da primeira dosagem de frutossamina plasmática materna e sua relação com a presença ou ausência de achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita

	Fetos com AECC	Fetos sem AECC	p
Valor sérico de frutossamina (mmol/L)	2,70±0,78	2,13±0,53	<0,0001*

AECC: achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita, *Teste t de médias

Em relação ao uso de insulina, as concentrações plasmáticas maternas de frutossamina também foram maiores entre as gestantes com DMID (GRÁF.4).

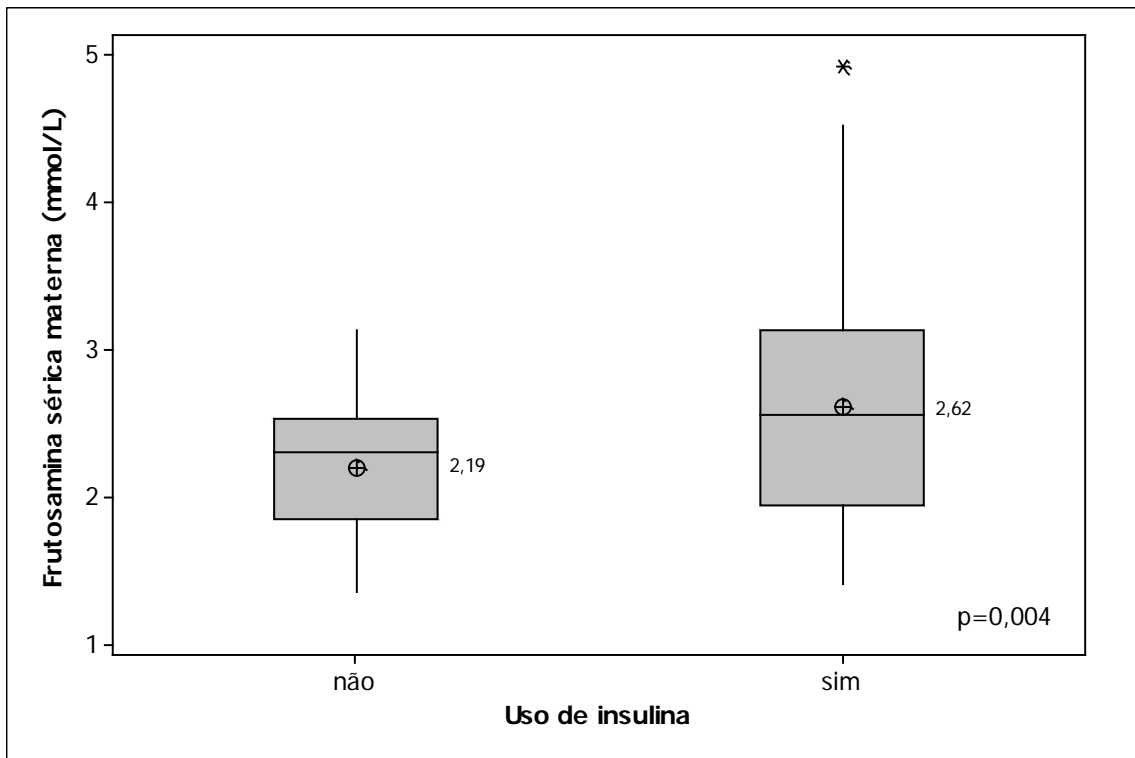


GRÁFICO 4 - Valores séricos da primeira dosagem de frutosamina materna e uso de insulina

Entre as 28 pacientes mal controladas (primeira dosagem de frutosamina > 2,68 mmol/L), AECC estavam presentes em 23 fetos (82,1%). Os fatores de risco para AECC em fetos de gestantes diabéticas estão descritos na TAB.12.

Pacientes com primeira dosagem de frutosamina plasmática alterada apresentaram uma chance de AECC 7,0 vezes maior que aquelas com níveis normais. A razão de chances passou a ser 6,0 quando, ajustada pela idade materna e uso de insulina (TAB. 12).

RESULTADOS

Pacientes usuárias de insulina apresentaram chance maior para AECC. No entanto, ajustada pela idade materna, a associação entre uso de insulina e AECC deixou de ser significativa (TAB.12).

TABELA 12

Fatores de risco para achados ecocardiográficos compatíveis com cardiopatia congênita em fetos de gestantes diabéticas (n=91)

	Análise univariada (razão de chances)	Intervalo de confiança 95%	p	Análise multivariada (razão de chances ajustada)	Intervalo de confiança 95%	p
Idade materna ≥ 35 anos	1.3	0.6 – 2.8	0.47	1.1	0.4 – 3.1	0.81
Tipo de DM (DMPG ou DMG)	1.13	0.5 – 2.6	0.76
Uso de insulina	3.2	1.5 – 6.6	0.002	2.6	0.9 – 7.0	0.07
Primeira dosagem de frutossamina (≥2.68 mmol/L)	7.0	2.4 – 20.1	<0.001	6.0	1.9 – 18.6	0.002

Regressão Logística multivariada: $p < 0.001$, Log- Log-Likelihood = -53,37

DMPG: diabetes mellitus pré-gestacional, DMG: diabetes mellitus gestacional

6 COMENTÁRIOS

6.1 Por que estudar os efeitos do diabetes na gravidez?

O DM é a alteração metabólica mais encontrada na gestação, permanecendo como causa de grande número de atendimentos nos serviços de gestação de alto risco, sendo ainda importante fator relacionado à morbimortalidade perinatal (ADA, 2005; NEGRATO *et al.*, 2010). Fica claro, que a incidência do diabetes, principalmente o tipo 2, vem crescendo entre a população jovem em todo o mundo (DUNNE *et al.*, 2003). Aumenta nossa preocupação saber que, parte dessas mulheres continuará engravidando sem planejamento prévio, com níveis glicêmicos elevados. O mau controle glicêmico, a falta de planejamento da gravidez e a assistência pré-natal inadequada aumentam a incidência de complicações perinatais.

Dessa forma, uma das estratégias propostas para se prevenir os defeitos congênitos associados ao diabetes, tem sido o controle glicêmico adequado no período periconcepcional, principalmente, no período embrionário. Sabe-se que, gestantes diabéticas, com normoglicemia, têm risco diminuído para malformações fetais maiores (ALLEN *et al.*, 2007).

Mulheres grávidas, com diagnóstico de diabetes pré-gestacional ou aquelas com diabetes gestacional, deveriam ser

acompanhadas em serviços de pré-natal que tivessem, além da capacidade de acompanhamento materno, estrutura plena de diagnóstico precoce das doenças fetais, principalmente, anomalias cardíacas. Assim, o planejamento do parto poderia ocorrer em Hospitais terciários, com infra-estrutura adequada, reduzindo a incidência de mortes perinatais.

6.2 Controvérsias em relação ao Diabetes *Mellitus* Gestacional

Existem grandes divergências, na literatura, quanto ao diagnóstico do diabetes durante a gestação, seja pelo melhor momento do rastreamento ou mesmo, pela metodologia utilizada para tal. Isto faz com que a prevalência do DMG seja muito variável nas inúmeras fontes literárias pesquisadas, dependendo da população estudada e da capacidade do serviço em questão.

Vários fatores podem interferir na prevalência do DMG, como os raciais, níveis de obesidade na população estudada e hábitos de vida (KIM; NEWTON; KNOPP, 2002). Além disso, temos que levar em consideração, as diferentes rotinas adotadas em cada local para o rastreio e os diferentes critérios utilizados para o diagnóstico dessa patologia. As condutas em relação a quem se deve rastrear e

que nível de glicemia será considerado como anormal alteram sobremaneira o reconhecimento da doença.

O aumento da incidência, a diferença nas formas de rastreamento, os custos elevados quanto ao tratamento destas gestações têm levado o DMG a ser tema de intenso debate, motivando um grande número de estudos.

A definição do DMG, atualmente em vigor, gera muitas dúvidas, principalmente em locais onde a população não tem o devido acesso aos centros de saúde, que poderiam realizar o diagnóstico do DM 1 ou 2 antes da gravidez.

Várias propostas foram feitas e colocadas em prática sem, no entanto, existir um consenso em relação ao melhor método diagnóstico para o DMG. Neste ano, a Sociedade Brasileira de Diabetes, juntamente com a FEBRASGO apresentaram um consenso para rastreamento das alterações glicêmicas na gravidez, a fim de uniformizar os métodos diagnósticos e reduzir as complicações materno-fetais (NEGRATO *et al.*, 2010). O grande desafio em se determinar o risco de efeitos adversos causados pelo DMG, dentre eles, a teratogenicidade, é a presença do DMG (principalmente DM tipo 2), não diagnosticado previamente à gravidez.

6.3 A importância do estudo de marcadores de doenças

Como a melhoria na assistência perinatal e neonatal eliminou várias causas que determinavam comprometimento dos indicadores de saúde, o impacto das anomalias congênitas tornou-se mais evidente e tem emergido como o fator que, isoladamente, mais contribui para a morbi-mortalidade das crianças de mães diabéticas.

Como citado anteriormente, dentre todas as malformações maiores, causadas pelo DM, 40% a 50% referem-se a defeitos congênitos do coração (COUSINS, 1983; ALBERT *et al.*, 1996).

A falta de planejamento familiar e orientação pré-concepcional, aliados à crescente incidência de mulheres diabéticas e ingresso tardio no pré-natal fazem com que, cada vez mais, haja gestantes diabéticas com controle glicêmico inadequado e, por consequência, risco elevado de anomalias estruturais. Isso se torna particularmente importante na rede pública de saúde, onde é mais evidente o atraso no diagnóstico do DM, a baixa aderência ao pré-natal e o menor acesso a métodos de rastreio como eco fetal, que na grande maioria das vezes, estão restritos a centros especializados em medicina fetal.

Todas as gestantes, com quadro de DM, deveriam ser acompanhadas em centros especializados, onde seria possível a realização do eco fetal durante a gestação. Mas infelizmente, muitas vezes, isto não acontece, principalmente quando se levam em consideração as condições estruturais da maioria dos serviços públicos. Dessa forma, crianças com anomalias estruturais continuam nascendo em hospitais sem estrutura adequada ao atendimento imediato, sendo transferidas, após o parto, para centros especializados, em condições inadequadas.

Nas situações em que não se pode oferecer, de forma universal, o exame de imagem (eco fetal) a todas as gestantes, o uso de alguns marcadores, durante a gestação, poderia contribuir na seleção de pacientes, direcionando os esforços à realização de métodos propedêuticos e terapêuticos mais eficientes, reduzindo, assim, o risco de complicações perinatais.

6.4 Por que utilizar a dosagem de frutossamina plasmática materna na seleção de pacientes?

Para diversos autores, gestantes diabéticas deveriam ser avaliadas, com marcadores de gravidade, no primeiro trimestre de

gestação. Dessa forma, poderiam ser selecionadas aquelas sob maior risco de teratogenicidade (ABERG; WESTBOM; KALLEN, 2001).

Vários estudos descrevem a importância do uso da dosagem da hemoglobina glicosilada e da frutossamina como marcadores de gravidade do diabetes (GOLDSTEIN *et al.*, 2004; CHAUDRY, GILBY, CARROL, 2007).

Como mostrado em nosso estudo, a maioria das pacientes tiveram referenciamento tardio ao pré-natal de alto risco, sendo que, poucas tinham realizado a dosagem de hemoglobina glicosilada no primeiro trimestre de gravidez. Por isso, tornou-se difícil ter acesso aos níveis glicêmicos maternos no período embrionário, sendo necessário encontrar marcadores teratogênicos úteis no segundo trimestre.

Nos registros avaliados, durante sete anos, a maioria das gestantes não possuíam dosagem de hemoglobina glicosilada, no primeiro trimestre de gravidez, mas a maioria delas apresentavam dosagem de frutossamina realizada em nosso laboratório de referência. Assim, considerando essa realidade, tornou-se importante avaliar a relação entre dosagem de frutossamina plasmática materna e malformações fetais.

Este estudo buscou avaliar se os níveis plasmáticos maternos elevados de frutossamina, no 2º trimestre de gestação, poderiam contribuir para selecionar gestantes de alto risco para cardiopatia congênita.

6.5 As dificuldades na realização de estudos clínicos

A realização de estudos clínicos é um dos grandes desafios da pesquisa na área médica, independentemente da doença que se quer estudar. Isto é muito evidente nos estudos com a utilização de uma população de gestantes com diabetes. Revisões sistemáticas das evidências clínicas demonstram limitações nos trabalhos científicos sobre DM e gestação, tais como:

- metodologia retrospectiva, não controlada;
- grupos misturando DM tipos 1 e 2;
- classificações não padronizadas sobre os tipos de DM, sobre controle glicêmico e malformações congênitas;
- poucas informações sobre potenciais fatores de confusão (tais como idade materna, níveis de controle de glicemia, uso de ácido fólico e uso de hipoglicemiante oral);

- falta de informações sobre perdas gestacionais de primeiro e segundo trimestre que poderiam ser causadas por anomalias congênitas;
- inclusão de anomalias devidas a outras causas;
- pequena amostra;
- pacientes com DMPG classificadas como DMG.

Acreditamos que, estudos utilizando modelos animais, com todas as críticas cabíveis, serão necessários para esclarecer os fatores teratogênicos associados, principalmente, ao DMG. Pesquisas futuras com amostras bem selecionadas, prospectivas, valorizando variáveis de confusão e minimizando o viés serão necessárias para ajudar a verificar as associações entre o DMPG, DMG e anormalidades congênitas. Os trabalhos atuais enfatizam a importância de estudos populacionais prospectivos que descrevam claramente os critérios usados para o diagnóstico do DM e malformações congênitas associadas.

6.6 Comentários Finais

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a ocorrência de AECC em fetos de gestantes diabéticas e associar aos níveis plasmáticos maternos de frutossamina.

Para alcançá-lo, foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 126 registros médicos de gestantes diabéticas submetidas ao eco fetal. Dentre esses, 91 apresentavam anotações sobre a dosagem plasmática materna de frutossamina.

O grupo de gestantes selecionadas foi composto, predominantemente, por multíparas, sendo que a mediana situou-se em duas gestações. A maioria das gestantes (69,1%) tinha entre 19 e 34 anos, sendo que a mediana de idade foi de 31 anos.

Além disso, o grupo estudado tinha características particulares, tais como referenciamento tardio ao pré-natal de alto risco (média: $21,1 \pm 8,3$ semanas), e, conseqüentemente, primeira dosagem de frutossamina plasmática realizada tardiamente (média: $22,1 \pm 8,1$ semanas).

Pudemos notar que a maioria de nossas gestantes não receberam aconselhamento pré-concepcional e não planejaram suas gestações, sendo encaminhadas tardiamente ao serviço de

referência em gestação de alto risco. Esses dados confirmam a necessidade de marcadores de gravidade do DM eficazes também no 2º trimestre de gravidez.

Em nosso estudo, encontramos alto índice de uso de insulina (56,4%). Esse valor nos surpreendeu no grupo do DMG (25,4%), pois não era esperado. Esse achado sugere que temos um grupo de estudo de alto risco para eventos adversos na gravidez, considerando que o uso de insulina está diretamente relacionado à gravidade do DM materno (ALLEN *et al.*, 2007).

No grupo de gestantes com DMPG, 74,7% eram usuárias de insulina, revelando que o DM severo era prevalente, o que aumenta a ocorrência de anomalias fetais.

Existem alguns conceitos que devem ser valorizados e que estão plenamente comprovados, como o fato de que a hiperglicemia durante a embriogênese está associada a anomalias congênitas em gestações complicadas pelo DM (SCHAEFERGRAF *et al.*, 2000; CORREA *et al.*, 2008). Dessa forma, o sistema cardiovascular fetal é um dos mais acometidos (HOMBERGER, 2006).

Quanto aos resultados das avaliações ecocardiográficas, 68 fetos (54%) apresentaram AECC. No grupo de gestantes com

DMPG, 54,7% apresentaram AECC. No grupo com DMG, 51,6%. Assim, não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de AECC e o tipo de DM (DMG ou DMPG) (TAB.7).

Acreditamos, como muitos outros autores, que a maioria das gestantes classificadas como DMG tinham, na verdade, DM tipo 2 não diagnosticado previamente à gestação, e que, a incidência elevada de anomalias cardíacas neste grupo possa estar relacionada a um “erro” de classificação quanto ao tipo de DM. Esclarecimentos sobre a relação entre DMG e anomalias congênitas serão necessários (ABERGM, WESTBOM, KALLEN, 2001; ALLEN *et al.*, 2007).

A associação entre o uso de insulina e presença de AECC foi encontrada (TAB. 8 e 12). Todas as anomalias cardíacas funcionais, diagnosticadas ao eco, estavam no grupo de gestantes usuárias de insulina. No entanto, em relação à presença de anomalias estruturais, não houve associação estatisticamente significativa (TAB. 8). Esse dado pode ser explicado, uma vez que, miocardiopatia hipertrófica foi considerada alteração estrutural. Para muitos autores, as alterações funcionais precedem as estruturais, em se tratando de miocardiopatia hipertrófica. Sabemos que o achados ao eco, compatíveis com miocardiopatia hipertrófica, são

mais prevalentes no 3º trimestre (RUSSEL *et al.*,2008), o que poderia explicar nossos resultados, uma vez que a idade gestacional média de realização do eco fetal foi $27,5\pm 4,7$ semanas de gestação. Sugerimos que, gestantes diabéticas com eco fetal normal no segundo trimestre de gestação, mas que apresentaram alteração nos níveis de frutossamina plasmática, devam ser reavaliadas ecograficamente no terceiro trimestre.

Neste estudo, 26,2% dos fetos apresentaram eco compatível com miocardiopatia hipertrófica, não havendo associação entre esse achado e o tipo de DM (DMG ou DMPG) (TAB.7) ou uso de insulina (TAB.8).

Estudos mostram que a miocardiopatia hipertrófica pode ser encontrada em até 40% dos recém-nascidos de mães diabéticas (VISSER, 2004; RUSSEL *et al.*, 2008), podendo ocorrer a despeito do controle glicêmico materno adequado(JAEGGI; ROMAN, 2006).

Quando ajustada pela idade materna, a associação entre uso de insulina e AECC deixou de ser significativa (TAB. 12), mostrando que idade materna não foi fator de risco para anomalias fetais, em nosso estudo.

O DM mal-controlado, em gestantes com hiperglicemia no diagnóstico ou chegada no pré-natal (ABERG;WESTBOM;

KALLEN,2001) está associado ao aumento do risco de anomalias, em geral. Como conhecido, a gestação em mulheres diabéticas deveria ser planejada, aguardando o controle glicêmico pré-gestacional adequado. A normoglicemia deveria ser mantida antes e durante a gestação, podendo, assim, reduzir o risco de cardiopatia congênita (ALLEN *et al.*,2007; JENKINS *et al.*, 2007).

Essas informações puderam ser comprovadas em nosso estudo, uma vez que, o mal controle do DM materno, demonstrado pelo uso de insulina e dosagem anormal de frutossamina, mostrou ser o principal fator associado a alterações cardíacas fetais ao eco.

Níveis anormais de frutossamina plasmática materna foram associados aos achados ecocardiográficos, a despeito do tipo de DM (DMPG ou DMG) (TAB.12). Na verdade, há falta de estudos sobre associação entre frutossamina e malformações fetais, talvez, devido à importância bem estabelecida da hemoglobina glicosilada neste contexto. Mas acreditamos que a inclusão da dosagem da frutossamina, como rotina no acompanhamento de gestantes com DM, poderá reforçar a importância deste método de rastreamento fetal.

Quando dividimos nossas gestantes em bem controladas e mal controladas, através dos níveis de frutossamina plasmática,

diferenças reais foram notadas. A razão de chances para AECC, levando-se em consideração a dosagem anormal de frutossamina plasmática, foi 7,0 (95% CI: 2.4 – 20.1) e 6,0 (95% CI : 1.9 – 18.6) quando corrigido pela idade materna e uso de insulina. Porém, quando outros fatores, tais como, idade materna, tipo de DM e uso de insulina foram analisados juntos, o nível de frutossamina plasmática materna foi o mais importante parâmetro para determinar as chances de anomalias cardíacas fetais (TAB.12).

Acreditamos que a realização de estudos multicêntricos, que utilizem metodologias semelhantes na definição e acompanhamento dos casos, possam ajudar a esclarecer muitas destas dúvidas e definir de forma mais clara a importância dos métodos de rastreamento de anomalias cardíacas em fetos de gestantes diabéticas.

7 CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- Valores anormais de frutossamina plasmática materna (frutossamina $\geq 2,68$ mmol/L) foram associados a AECC em fetos de mães com diabetes (DMPG e DMG).
- Quando fatores como idade materna, tipo de DM e uso de insulina foram analisados juntos, o nível de frutossamina plasmática materna foi o mais importante parâmetro para determinar as chances de anomalias cardíacas fetais.

Dessa forma, concluímos que, a dosagem de frutossamina plasmática materna pode ser utilizada como marcador de teratogenicidade no 2º trimestre de gravidez, direcionando gestantes de risco para propedêutica adequada.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERG, A.; RYDHSTROEM, H.; FRID, A. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 184, p. 77-83, 2001.

ABERG, A; WESTBOM, L; KALLEN, B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestacional diabetes or pre-existing diabetes. **Early Human Develop**, Amsterdam, v. 61, p. 85-95, 2001.

ABIRU, N; KAWASAKI, E; EGUCH K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. **Diabetes Metab Res**, Rome, v.18, p. 357-366, 2002.

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**, St. Louis, v. 174, p. 1424-1428, 1996.

ALLEN, VM; ARMSON, BA; WILSON, RD; ALLEN, VM; BLIGHT, C; GAGNON, A; JOHSON, JA; LANGLOIS, S; SUMMERS, A; WYATT,P; FARINE,D; ARMSON, BA; CRANE, J; DELISLE, MF; KEENAN-LINDSAY, L; MORIN, V; SCHINEIDER, CE; VAN AERDE, J. Teratogenicity associated with pre-existing and gestacional diabetes. **J Obstet Gynaecol Can**, Toronto, v. 29, p. 927-944, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Position Statement]. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, p. S43-48, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 25, p. S82–84, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. **American Diabetes Association**, Alexandria, 3^a ed., 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, supplement: S4–36, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in diabetes . **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, suplement 1, 2010.

ANDERSON, JL; WALLER, DK; CANFIELD, MA; SHAW, GM; WATKINS, ML; WERLER, MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. **Epidemiology**, Cambridge, v. 16, p. 87-92, 2005.

BALSELLS, M; GARCÍA-PATTERSON, A; GICH, I; CORCOY, R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, v. 94, p. 4284-4291, 2009.

BOULOT, P; CHABBERT-BUFFET, N; DERCOLE, C; FLORIOT, M; FONTAINE, P; FOURNIER, A; *et al.* French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestacional diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, p. 2990-2993, 2003.

BRISON, DR and SCHULTZ, RM. RT-PCR based method to localize the spatial expression of genes in the mouse blastocyst. **Mol. Reprod. Dev.** New York, v. 44, p. 171-178, 1996.

BUCHANAN, TA; KJOS, SL. Gestacional Diabetes: Risk or Myth. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, vol. 84, n. 6, p. 1854-1857, 1999.

BUCHANAN, TA; XIANG, AH. Gestacional Diabetes Mellitus. **J Clin Invest**, Philadelphia, v. 115, p. 485-491, 2005.

BURTIS, CA; ASHWOOD, ER. Fundamento de Química Clínica, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan AS, 4ª edição, 1998.

BUTLER, AE; JANSON, J; BONNER-WEIR, S; RITZEL, R; RIZZA, RA; BUTLER, PC: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. **Diabetes**, Los Angeles, vol. 52, p. 102-110, 2003.

CASSON, IF; CLARKE, CA; HOWARD, CV; MCKENDRICK, O; PENNYCOOK, S; PHAROAH, POD; PLATT, MJ; STANISSTREET, M; VAN VELSZEN, D; WALKINSHAW, S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. **Brit Med J**, London, v. 315, p. 275-281, 1997.

CATALANO, PM; HUSTON, L; AMINI, SB; KALHAN, S: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 180, p. 903–916, 1999.

CEDERGREN, ML; KALLEN, BAJ. Maternal obesity and infant heart defects. **Obes Res**, Los Angeles, v. 11, p. 1065-1071, 2003.

CHAUDRY, R; GILBY, P; CARROL, V. Pre-existing (type 1 and type 2) diabetes in pregnancy. **Obstet Gynaec Reprod Med**, v. 17, p. 339-344, 2007.

CHI, M. M., SCHLEIN, A. L. & MOLEY, K. H. High Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) and Insulin Concentrations Trigger Apoptosis in the Mouse Blastocyst via Down-Regulation of the IGF-1 Receptor. **Endocrinology**, Chevy Chase, v. 141, número 12, p. 4784–4792, 2000.

COBAN, E; OZDOGAN, M; TIMURAGAOGLU A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. **Acta Haematol**, Berna, v. 112, p. 126–128, 2004.

CORREA, A; GILBOA, SM; BESSER, LM; *et al.* Diabetes mellitus and birth defects. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 199, p. 237.e1-237.e9, 2008.

COUSINS, L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 147, p. 333-338, 1983.

CUTCHIE, WA; CHEUNG, NW; SIMMONS, D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. **Diabet Med**, Oxford, v. 23, p. 460-468, 2006.

DEVENDRA, D; EISENBARTH, GS. Immunologic endocrine disorders. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 111, p. S624–S636, 2003.

DORNHORST, A; FROST, GS. The principles of dietary management of gestational diabetes: reflection on current evidence. **Br J Hum Nutr Dietet**, London, v. 15, p. 145-156, 2002.

DUNNE, F; BRYDON, P; SMITH, K; GEE, H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. **Diabet Med**, Oxford, v. 20, p. 734-738, 2003.

EVERS, IM; DE VALK, HW; MOL, BW, *et al.* Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy: results of a nationwide study in the Netherlands. **Diabetologia**, Düsseldorf, v. 45, p. 1484–1489, 2002.

EVERS, IM; DE VALK, HW; VISSER, GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. **BMJ**, London, v. 328, p. 915, 2004.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 20, p. 1183–1197, 1997.

FERENCZ, C; CORREA-VILLASENOR, A; LOFFREDO, CA; WILSON, PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington infant study: 1981–1989. **Perspect Pediatr Cardiol**, New York, Vol. 5, p. 368-370, 1997.

FETITA, LS; SOBNGWI, E; SERRADAS, P; CALVO, F; GAUTIER, JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. **J Clin Endocrinol Metab**, Chevy Chase, v. 91, p. 3714-3724, 2006.

FOWLER MJ. Diabetes: magnitude and mechanisms. **Clinical Diabetes**, Los Angeles, v. 28, p. 42-46, 2010.

GARDNER, SG; BINGLEY, PJ; SAUTELL, PA; WEEKS, S; GALE, EAM. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. **BMJ**, London, v. 315, p. 713-717, 1997.

GENEROSO, WV; *et. al.* Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. **Mutat Res**, Amsterdam, v. 176, p. 269-274, 1987.

GOLDSTEIN, DE; LITTLE, RR; LORENZ, RA; MALONE, JI; NATHAN, DM; PETERSON, CM. Tests of glycemia in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. S91-S93, 2004.

HANSON, U; PERSSON, B; THUNELL, S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal

malformation in Sweden. **Diabetologia**, Düsseldorf, v. 33, p. 100-104, 1990.

HASHIMOTO, K; NOGUCHI, S; MORIMOTO, Y; WASADA, K; IMAI, S; WAGURI, M; TOYODA, R; FUJITA, T; KASAYAMA, S; KOGA, M. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, p. 509-511, 2010.

HELGASON, T; JONASSON, MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. **Lancet**, London, v. 318, p. 716-720, 1981.

HOMBERGER, LK. Maternal diabetes and the fetal heart. **Heart**, London, v. 92 (8), p. 1125-1130, 2006.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, number 3, 2010.

JAEGGI, ET; FOURON, JC; PROULX, F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and wellcontrolled maternal type I diabetes. **Ultrasound Obstet Gynecol**, vol. 17, p. 311-315, 2001.

JAEGGI, ET; ROMAN, KS. Maternal autoimmune disease and its impact on the fetal heart:Management and prognosis. **Progress in Pediatric Cardiology**, Amsterdam, v. 22, p. 85-93, 2006.

JENKINS, KJ; CORREA, A; FEINSTEIN JA; BOTTO, L; BRITT, AE; DANIELS, SR; ELIXSON, M; WARNES, CA; WEBB, CL. Non inherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular disease in the young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. **Circulation**, Dallas, v. 115, p. 2995–3014, 2007.

KIM, C; NEWTON, KM; KNOPP, RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 25. p. 1862–1868, 2002.

KIMMEL, C.A. *et al.* A new frontier in understanding the mechanisms of developmental abnormalities. **Toxicol Appl Pharmacol**, New York, v. 119, p. 159–165, 1993.

KINALSKI, M; SLEDZIEWSKI, A; TELEJKO, B; *et al.* Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth: the influence of diabetes. **Hormone Metab Res**, Stuttgart, v. 33, p. 227–31, 2001.

KOGA, M; KASAYAMA, S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. **Endocrine J**, Tokio, v. 57, p. 751-762, 2010.

KNOWLER, WC; BARRETT-CONNOR, E; FOWLER, SE; HAMMAN, RF; LACHIN, JM; WALKER, EA; NATHAN, DM; THE DPP RESEARCH GROUP. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**, Boston, v. 346, p. 393–403, 2002.

KOUSSEFF BG. Gestational diabetes mellitus (Class A): A human teratogen? **Am J Med Genet**, Hoboken, v. 83, p. 402–408, 1999.

LAMMI, N; KARVONEN, M; TUOMILEHTO, J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? **Med Sci Monit**, Warsaw, v. 11, p. RA63–RA69, 2005.

LAUENBORG, J; MATHIESEN ER; OVESEN, P; *et al.* Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, p. 1385–1389, 2003.

MARCH OF DIMES PERINATAL DATA CENTER. Pregnancy & Newborn Health Education Center: quick references and fact sheets. 2001. <http://www.marchofdimes.com/printableArticles/4439-1206.asp>. **Retrieved** March 1, 2006.

MCELVY, SS; MODOVNIK, M; ROSENN, B; KHOURY, JC; SIDDIQI, T; DIGNAN, PS; TSANG, RC. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. **J Matern Fetal Med**, New York, v. 9, p.14–20, 2000.

METZGER, BE & COUSTAN, DR, AND THE ORGANIZING COMMITTEE. Summary and recommendations of the the International Workshop Conference on gestational diabetes. **Diabetes care**, Alexandria, v. 21, suplemento 2, p. B161-167, 1998.

METZGER, BE; BUCHANAN, TA; COUSTAN, DR; DE LEIVA, A; DUNGER, DB; HADDEN, DR; HOD, M; KITZMILLER, JL; KJOS, SL; OATS, JN; PETTITT, DJ; SACKS, DA; ZOUPAS, C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, suplemento 2), p. S251–S260, 2007.

MOLEY, KH. Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, New York, v.12, number 2, 2001.

MOLEY, K.H. Hyperglycemia induces apoptosis in preimplantation embryos via cell death effector pathways. **Nat. Med**, Stamford, v. 12, p. 1421–1424, 1998.

MOORE, LL; SINGER, MR; BRADLEE, ML; ROTHMAN, KJ; MILUNSKY, A. A prospective study of the risk of congenital defects

associated with maternal obesity and diabetes mellitus. **Epidemiol**, Philadelphia, v. 11, p. 689–694, 2000.

NEGRATO, CA; MONTENEGRO, RM; MATTAR, R; ZAJDENVERG, L; FRANCISCO, RPV; PEREIRA, BG; SANCOVSKI, M; TORLONI, MR; DIB, SA; VIGGIANO, CE; GOLBERT, A; MOISÉS, ECD; FAVARO, MI; CALDERON, IMP; FUSARO, S; PILIAKAS, VDD; DIAS, JP; GOMES, MB; JOVANOVIC, L. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 2, p. 27, 2010.

O’SULLIVAN, JB; MAHAN, CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. **Diabetes**, Los Angeles, v. 13, p. 278–285, 1964.

POLIFKA, J.E. Exposure to ethylene oxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses. **Teratology**, Hoboken, v. 53, p.1–9, 1996.

QUEENAN, JT; GABBE, SG; CORNELIA, RG. Manegement of diabetes mellitus complicating pregnancy. **Righ risk pregnancy**. THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, cap. 9, p. 98-112, 2007

REECE, EA; HOMKO, CJ. Infant of the diabetic mother. **Semin Perinatol**, New York, v.18, p. 459–69, 1994.

REIS, ZSN; MIRANDA, APB; REZENDE, CA; BRAGANCA, RD; RIBEIRO, CC; CABRAL, ACV. Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. **Rev Bras Gynecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 32, p. 66–71, 2010.

REIS, ZSN; MIRANDA, APB; LAGE, EM; BRAGANÇA, RD; COSTA, CR; CABRAL, ACV. Echocardiographic findings of congenital cardiopathies among fetuses of diabetic pregnant women and their

relationship with plasma fructosamine levels. **J Matern Fetal Neonatal Med**, London, Early Online, 1–5, 2010.

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**, v. 173, p. 1775-178, 1995.

ROBERTS, AB; BAKER, JR; JAMES, AG; HENLEY, P. Fructosamine in the management of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 159, p. 66–71, 1988.

RUSSELL, NE; HOLLOWAY, P; QUINN, S; FOLEY, M; KELEHAN, P; MCAULIFFE, FM. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. **Pediatr Dev Pathol**, New York, v. 11, p.10-14, 2008.

SARDESAI, MG; GRAY, AA; MCGRATH, MM; FORD, SE. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. **Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 98, p. 925-927.2001.

SAVONA-VENTURA, C; GATT, M. Embryonal risks in gestational diabetes mellitus. **Early Human Develop**, Amsterdam, v. 79, p. 59–63, 2004.

SCHAEFERGRAF, UM; BUCHANAN, TA; XIANG, AN; SONGSTER, G; MONTORO, M; KJOS, SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. **Am J Obst Gynecol**, St. Louis, v. 182, p. 313–320, 2000

SCHAEFFER, UM; SONGSTER, G; XIANG, AN; BERKOWITZ, K; BUCHANAN, TA; KJOS, SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. **Am J Obst Gynecol**, St. Louis, v. 177, p. 1165–71, 1997.

SCHMIDT, MI; MATOS, MC; REICHEL, AJ; FORTI, AC; LIMA, L; DUNCAN, BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus. Do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Study Group. **Diabet Med**, Oxford, v. 17, p. 376-380, 2000.

SHARPE, PB; CHAN, A; HAAN, EA; HILLER JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986–2000: a population-based cohort study. **Birth Defects Res**, Hoboken, v. 73, p. 605–611, 2005.

SHEFFIELD, JS; BUTLER-KOSTER; CASEY, BM; MCINTIRE, DD; LEVENO, KJ. Maternal diabetes and infant malformations. **Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 100, p. 925–930, 2002.

SMOAK IW. Hypoglycemia and embryonic heart development. **Front Biosci**, New York, v. 7. p. d307–318, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA. Disponível em: www.endocrino.org.br

TAM, P.P. Postimplantation development of mitomycin C-treated mouse blastocysts. **Teratology**, Hoboken, v. 37, p. 205–212, 1988.

WALTHER, FJ; SIASSI, B; KING, J; WU, PY. Cardiac output in infants of insulin-dependent diabetic mothers. **The Journal of pediatrics**, v. 107, p. 109–114, 1985.

WEERASEKERA, DS; OBSTETRICS, HP. The value of serum fructosamine in comparison with oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening test for detection of gestational diabetes mellitus. **Journal of Obst and Gynaecol**, Lahore, v. 20(2), p. 136-138, 2000.

WILLMS, B. AND LEHMANN, P. A new fructosamine test as a routine parameter in the control of diabetes. **Weiner Klinische Wochenschrift**, Wien, v. 180, suplemento, 5-10, 1990

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report*. Geneva, **World Health Org.**, 1980 (Tech. Rep. Ser., number. 646)

ZAW W, STONE, DG. Caudal regression syndrome in twin pregnancy with type II diabetes. **J Perinatol**, New York, v. 2, p. 171–174, 2002.

9 ANEXO

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer n.º ETIC 232/02

Interessado: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - FM/UFMG

DECISÃO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP após cumprimento das solicitações da diligência, aprovou no dia 10 de abril de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação institucional das anomalias fetais no Hospital das Clínicas da UFMG** » e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto,

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof^a. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira
Vice - Presidente do COEP