

JULIANA PIRES VELOSO

PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS ESTRUTURAIS E
FUNCIONAIS EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS

Linha de pesquisa “Anomalias estruturais e funcionais do feto”

Monografia do
Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica
Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais
Orientadora: Prof. Dra. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Belo Horizonte – MG

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-reitora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Pena

Vice-diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-graduação: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Saúde de Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Pena

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Ivani Novato Silva

Coordenadora do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica: Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Subcoordenadora do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica: Prof^a. Zilda Maria Alves Meira

Colegiado do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica:

Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Prof^a. Zilda Maria Alves Meira

Prof^a. Margarida Maria da Costa Smith Maia

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus

Por minha família, especialmente por meus pais, minha irmã e Léo. Por constituírem o que tenho de mais importante nesta vida, e pelo apoio incondicional.

Por me colocar na trajetória grandes preceptores e amigos como a Zildinha, Sandrinha, Henrique e Adriana.

Pelos colegas e amigos da especialização em Cardiologia Pediátrica, Alan, Lícia, Ju Leite e Roberta, pelo companheirismo e por tornarem estes quatro anos de especialização mais suaves.

À chance de ter a professora Cleonice como orientadora. Por todos os seus ensinamentos, pela paciência, pelas oportunidades oferecidas e pela confiança.

RESUMO

O diabetes mellitus materno pode determinar cardiopatias estruturais e miocardiopatia hipertrófica em fetos. O controle precoce do diabetes na gestante e o diagnóstico precoce dos distúrbios cardíacos fetais é importante por determinar redução na morbimortalidade do binômio mãe e filho. Trata-se de estudo de caráter observacional, retrospectivo com amostra de conveniência. No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007, foram investigados no Hospital das Clínicas - UFMG 100 gestantes diabéticas e seus conceptos com o objetivo de determinar a prevalência e época do diagnóstico de cardiopatias funcionais e estruturais nos fetos das gestantes diabéticas pela Dopplerecardiografia fetal, bem como relacionar o acometimento cardíaco fetal com a gravidade do diabetes materno. Para a análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste de Fisher com nível de significância $< 0,05$. A média da idade materna foi $29,7 \pm 6,9$ anos e a média da idade gestacional no diagnóstico das cardiopatias foi $26,9 \pm 4,7$ semanas. Das 100 gestantes avaliadas, 16 apresentaram fetos com cardiopatias estruturais. A comunicação interventricular foi a cardiopatia estrutural mais frequente registrada em 14/16 (87,5%). A maior parte dos diagnósticos de cardiopatia estrutural foi realizada antes da 26^a semana de gestação. A prevalência de miocardiopatia hipertrófica encontrada foi 42/100. Sete dos 42 fetos com miocardiopatia hipertrófica apresentavam cardiopatia estrutural associada (16,7%), sendo também a comunicação interventricular a mais prevalente com percentual de 5/7 (71,5%). Cinco dos 100 fetos apresentaram malformações/alterações extracardíacas associadas a algum distúrbio cardíaco. A gravidade da doença materna, representada pelo uso de insulina pela mãe foi associada à presença de miocardiopatia hipertrófica. Esta esteve presente em 29/49 (59%) gestações em que foi necessário o uso do medicamento, comparada a 13/51 (25%) das gestações que não o utilizaram, diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$). Conclusões: a presença de miocardiopatia hipertrófica fetal foi associada à gravidade do diabetes materno e a elevada prevalência de miocardiopatia hipertrófica e de cardiopatias estruturais fetais observadas nesta série reiteram a importância de encaminhamento precoce de todas as gestantes diabéticas, principalmente as que necessitam de insulina, para avaliação de Dopplerecardiograma fetal e acompanhamento evolutivo. Desta maneira pode-se fazer uma programação das condutas pré e pós-natal e atuação da equipe multidisciplinar.

Descritores: cardiopatias congênitas, coração fetal, ecocardiografia, gestação, diabetes mellitus, diabetes gestacional

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS Associadas

CIA Comunicação interatrial

CIV Comunicação interventricular

DM Diabetes mellitus

DP Desvio padrão

DSAV Defeito do septo atrioventricular

DT Displasia de valva tricúspide

MH Miocardiopatia hipertrófica

N Número de pacientes

SIV Septo interventricular

TCGA Transposição corrigida das grandes artérias

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

VE Ventrículo esquerdo

VD Ventrículo direito

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição das características materno-fetais de acordo com as medidas de tendência central e suas variações

Tabela 2 Distribuição das gestantes de acordo com a paridade

Tabela 3 Porcentagem de casos de diabetes gestacional grave, representado pelo uso de insulina pelas mães

Tabela 4 Análise comparativa entre a presença de cardiopatia estrutural e a idade gestacional maior que 26 semanas

Tabela 5 Distribuição das medidas de espessura do septo interventricular de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Tabela 6 Distribuição das medidas de espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Tabela 7 Distribuição das medidas de espessura da parede anterior do ventrículo direito de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Tabela 8 Relação entre a presença de miocardiopatia hipertrófica e os intervalos da idade gestacional

Tabela 9 Associação entre o uso de insulina pela gestante e a presença de miocardiopatia hipertrófica fetal

Tabela 10 Associação entre o uso de insulina pela gestante e a presença de hipertrofia septal fetal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Distribuição dos pacientes de acordo com a idade gestacional à época da realização do Dopplerecardiograma

Figura 2 Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de cardiopatia estrutural

Figura 3 Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de cardiopatia funcional

Figura 4 Porcentagem isolada de hipertrofia miocárdica da parede posterior do ventrículo esquerdo, da parede anterior do ventrículo direito e do septo interventricular

Figura 5 Distribuição da prevalência de cardiopatia estrutural e funcional em cada grupo

SUMÁRIO

1	I- INTRODUÇÃO -----	10
2	II- <i>CORPUS</i> TEÓRICO -----	11
2.1	Metodologia da revisão -----	11
2.2	Circulação fetal -----	11
2.3	Classificação das cardiopatias no período pré e pós-natal -----	12
2.4	Fatores de risco relacionados às cardiopatias congênitas em geral-----	14
2.5	Prevalência das cardiopatias congênitas na população em geral -----	15
2.6	Etiopatogenia do acometimento cardíaco em filhos de mães diabéticas ---	16
2.7	Prevalência das cardiopatias em filhos de mães diabéticas -----	21
3	III- OBJETIVOS-----	24
3.1	Objetivo principal -----	24
3.2	Objetivos específicos -----	24
4	IV- MÉTODOS -----	25
4.1	População -----	25
4.2	Crítérios de inclusão e exclusão -----	25
4.3	Delineamento do estudo -----	25
4.4	Variáveis -----	26
5	V- ANÁLISE ESTATÍSTICA-----	29
6	VI - ASPECTOS INSTITUCIONAIS E ÉTICOS -----	30
7	VII- RESULTADOS -----	31
7.1	Caracterização da amostra -----	31
7.2	Gravidade do diabetes mellitus -----	31

7.3	História familiar de cardiopatia e/ou malformação sistêmica e/ou síndromes genéticas -----	34
7.4	Presença de associação com malformações extracardíacas /alterações fetais sistêmicas e/ou síndromes genéticas na gestação atual -----	35
7.5	Diagnóstico do distúrbio cardíaco fetal -----	35
7.6	Repercussões da gravidade do diabetes mellitus materno no feto-----	42
8	VIII- DISCUSSÃO -----	44
9	IX- CONCLUSÕES -----	50
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	52
	APÊNDICES E ANEXOS -----	58

I INTRODUÇÃO

A associação entre malformações fetais e diabetes mellitus (DM) materno já é bem documentada há muitos anos. Molted-Pedersen *et al*, em 1964, citaram os principais defeitos cardíacos encontrados em recém-nascidos de mães diabéticas. Correa *et al* (2008) publicaram um estudo tipo caso controle de mães de recém-nascidos com e sem anomalias congênitas. Os autores relataram uma ampla variedade de defeitos congênitos nos filhos de mães diabéticas, principalmente nos casos do diabetes pré-gestacional.

Com a melhora da assistência obstétrica, houve uma redução da morbimortalidade materna e dos conceptos no período perinatal nas gestações complicadas pelo diabetes. O impacto das anomalias congênitas tornou-se então, mais evidente e também o seu papel na morbidade e mortalidade pré e pós-natal dos filhos de mães diabéticas.

O DM materno pode afetar tanto a estrutura quanto a função do coração fetal em desenvolvimento e as doenças cardíacas são classificadas, então, como estruturais ou funcionais.

Após meu curso de Residência Médica em Pediatria e Especialização em Cardiologia Pediátrica em um hospital de assistência terciária, onde são atendidas gestantes e crianças de alto risco, surge o interesse em caracterizar na Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o perfil dos fetos de mães diabéticas.

Neste serviço está instalado um Laboratório de Ecocardiografia Fetal, que também está integrado ao Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas, onde são atendidas as gestantes de alto risco, incluindo gestantes diabéticas. Como pediatra deste hospital, considero este, um importante tema para a assistência realizada pelos obstetras e pediatras.

O objetivo deste trabalho é identificar as doenças cardíacas estruturais e os distúrbios funcionais encontrados em fetos de gestantes diabéticas e relacionar o acometimento cardíaco à gravidade do diabetes gestacional, além de determinar a melhor idade gestacional para realização do ecocardiograma fetal.

II CORPUS TEÓRICO

2.1 Metodologia da revisão

Na revisão das pesquisas registradas na literatura, com última atualização realizada em outubro de 2010, foram acessados artigos disponibilizados nas seguintes bases: LILACS, MEDLINE e IBECs: (www.nlm.nih.gov).

Considerando-se os seguintes descritores: (*congenital heart defects or congenital heart disease*) + (*pregnancy in diabetics or gestacional diabetes or [pregnancy and diabetes mellitus]*), foram encontrados 238 artigos, sendo 50 dos últimos cinco anos.

2.2 Circulação Fetal

As circulações fetal e a extra-uterina, coração e pulmões nas fases pré e pós-natal apresentam importantes diferenças anatômicas, hemodinâmicas e funcionais. Os pulmões fetais apresentam um baixo fluxo sanguíneo e alta resistência vascular. Já a placenta funciona como uma fístula arteriovenosa que traz nutrientes, retira produtos de degradação e realiza as trocas gasosas.

O sangue oxigenado, vindo da placenta, passa pela veia umbilical que se divide em veia porta e ducto venoso. Metade desse volume é direcionado para o sistema porta-hepático, o restante passa pelo ducto venoso e chega ao átrio direito pela veia cava inferior. O sangue proveniente da veia cava superior é direcionado para o ventrículo direito por meio da *crista interveniens*. O fluxo do seio coronário também é direcionado para o ventrículo direito e o fluxo da veia cava inferior é dividido pela *crista dividens*, sendo que a maior parte é direcionada para o forame oval e porção menor passa pelo átrio direito até o ventrículo direito. Este fluxo pelo forame oval mantém esta estrutura patente durante a vida fetal. O volume que passa ao átrio esquerdo se junta ao pequeno volume de sangue proveniente dos pulmões, passa pelo ventrículo esquerdo e é ejetado pela aorta

para o cérebro e miocárdio, estruturas que demandam grande aporte de oxigênio. O débito do ventrículo direito ao ser direcionado para o tronco pulmonar encontra grande resistência. Parte desse, em torno de 8-10%, é ejetado para artéria pulmonar e é responsável pela irrigação local dos pulmões. A maior parte do débito ventricular direito é direcionada para o canal arterial e em seguida para a aorta descendente. Cerca de metade do sangue da aorta descendente passa pelas artérias umbilicais e retorna a placenta para reoxigenação. Nas situações que levam à elevação da pós-carga, hipoxemia ou acidemia no feto ocorre um aumento do fluxo através do ducto venoso e do forame oval, um aumento da impedância nos pulmões, redução da impedância no cérebro e aumento do fluxo sanguíneo coronariano (Frajndlich 2006; Mattos1997).

2.3 Classificação das cardiopatias no período pré e pós-natal

As doenças cardíacas são classificadas em anomalias estruturais (as chamadas cardiopatias congênitas) e em anomalias funcionais, onde a morfologia das estruturas cardíacas está preservada, mas a função cardiovascular está comprometida.

Zielinsky, em 2006, classificou as cardiopatias fetais de acordo com a época de repercussão no organismo. As cardiopatias fetais com comprometimento funcional tardio englobam um grupo de malformações, que não apresentam disfunção intra-uterina e não mostram sinais de sofrimento cardíaco no período neonatal imediato. Entre elas citam-se as cardiopatias de hiperfluxo pulmonar como a comunicação interventricular, o defeito do septo atrioventricular, a comunicação interatrial e a persistência do canal arterial. Algumas malformações complexas cianogênicas, sem estenose pulmonar, apresentam sinais no primeiro mês de vida, necessitam de intervenção precoce, mas não imediata: dupla via de saída do ventrículo direito, *truncus arteriosus*, as conexões atrioventriculares univentriculares e drenagem venosa pulmonar anômala não obstrutiva. A tetralogia de Fallot e as estenoses aórtica e pulmonar não críticas podem ser consideradas como de apresentação “tardia”.

Outras doenças se enquadram no grupo com comprometimento funcional no período neonatal precoce. Entre elas estão as cardiopatias com circulação pulmonar dependente do canal arterial: atresia pulmonar com septo íntegro, estenose valvar pulmonar crítica, atresia pulmonar com comunicação interventricular e cardiopatias complexas com atresia pulmonar; ou cardiopatias com circulação sistêmica dependente do canal arterial: síndrome do coração esquerdo hipoplásico, síndrome de coarctação de aorta e interrupção de arco aórtico. Além destas, existem as cardiopatias com circulação pulmonar e sistêmica em paralelo: transposição dos grandes vasos e transposição corrigida dos grandes vasos; e também o tipo com obstrução ao retorno venoso pulmonar: drenagem venosa pulmonar anômala obstrutiva.

As cardiopatias fetais com comprometimento intra-uterino são as que têm maior perspectiva de se beneficiarem com o avanço das técnicas invasivas: anomalia de Ebstein, estenose aórtica crítica, malformações complexas com isomerismo esquerdo, taquiarritmias e bloqueio atrioventricular total.

As anomalias funcionais do coração fetal não constituem uma anomalia estrutural verdadeira como forame oval restritivo e constrição ductal prematura, porém, trazem grandes repercussões na hemodinâmica fetal devido às particularidades da circulação fetal já descritas.

Mota *et al* (2002) e Mattos (1997) dividem as cardiopatias fetais em ativas, passivas e progressivas. As cardiopatias fetais passivas correspondem àquelas que não provocam repercussões hemodinâmicas intra-útero, notadamente cardiopatias estruturais, sem regurgitação valvar. Incluem-se neste grupo muitas cardiopatias graves, canaldependentes, por não apresentarem repercussão clínica pré-natal, apenas no período neonatal, após o fechamento do canal arterial. O grupo das cardiopatias fetais ativas inclui todas as alterações do sistema cardiovascular fetal que provocam repercussão hemodinâmica ainda na vida intra-uterina. Entre elas estão as arritmias cardíacas, as cardiopatias estruturais com regurgitação valvar importante, que podem evoluir para insuficiência cardíaca fetal, as miocardiopatias e as alterações funcionais do coração fetal como resposta a condições adversas, como hidropisia não imune, o crescimento intra-

uterino retardado, a anemia fetal, disfunções decorrentes de doenças e hábitos maternos como DM, hipertensão arterial e o uso de drogas. O grupo dos defeitos progressivos tende a modificar sua morfologia e função no decorrer da gestação, podendo se transformar em uma cardiopatia diversa da que foi inicialmente detectada. São exemplos: a estenose valvar aórtica que pode progredir para atresia aórtica com atresia mitral e hipoplasia do ventrículo esquerdo ao final da gestação; ou a tetralogia de Fallot, que pode transformar-se em uma atresia pulmonar com comunicação interventricular ou a estenose pulmonar que pode evoluir para atresia pulmonar com septo interventricular íntegro e levar a uma hipoplasia do ventrículo direito.

2.4 Fatores de risco relacionados às cardiopatias congênitas em geral

A maior parte das malformações cardíacas ocorre em fetos sem quaisquer fatores de risco. Estudo realizado em Atlanta, Estados Unidos, em 1989, encontrou um aumento de risco para cardiopatias conotrunciais de 5,6 vezes em mães diabéticas, 2,4 vezes em mães com estresse relacionado ao desemprego, divórcio ou que sofreram uma separação ou morte de um parente próximo e um aumento de risco de 4,8 vezes nos casos de irmão gêmeo com cardiopatia. Por outro lado, foi excluído o aumento de risco dos defeitos conotrunciais relacionados a outras doenças maternas, uso de contraceptivo, cafeína, chá, álcool, cigarro e drogas (Adams *et al* 1989).

Existem algumas condições, sabidamente relacionadas ao aumento da incidência de cardiopatias congênitas, abrangendo os fatores de risco materno, familiares e fetais. Entre os fatores de risco maternos citam-se: distúrbios metabólicos como DM e fenilcetonúria; exposição materna a infecções virais como rubéola, caxumba, parvovírus e coxsackie vírus; uso de drogas teratogênicas como álcool, anticonvulsivantes como ácido valpróico, ácido retinóico e lítium; e collagenoses como Lúpus Eritematoso Sistêmico. Os fatores de risco familiares abrangem história de filho ou feto anterior com cardiopatia congênita aumenta em dois por cento o risco para uma nova gestação e se houverem dois filhos ou fetos

anteriores, esse risco aumenta para dez por cento; desordens genéticas como micro deleção do cromossoma 22, Síndrome de Noonan; consangüinidade; e história de cardiopatia congênita em um dos pais. Os fatores de risco fetais incluem: hidropisia; anomalias extra cardíacas em geral, porém, algumas possuem associação particular com cardiopatias congênitas como onfalocele, hérnia diafragmática, atresia duodenal, transnucência nucal aumentada, artéria umbilical única, fístula traqueo-esofágica e higroma cístico; e alterações do ritmo cardíaco. Nas gestações com algum dos fatores de risco descritos anteriormente deve-se solicitar um ecocardiograma fetal. Todavia, como em 90% das cardiopatias congênitas não há associação com um dos fatores de risco conhecidos, deve-se realizar um rastreamento do coração fetal em todas as gestantes submetidas a uma ultrassonografia obstétrica de rotina (Allan, 2000; Zielinsky, 2006, Carvalho *et al*, 2002; Cedergen *et al*, 2002; Pretto, 2001).

Nas famílias onde há um caso de cardiopatia em um irmão gêmeo, mãe ou pai, o risco de recorrência para um novo caso de cardiopatia varia entre dois e cinco por cento. Há grande variação levando-se em conta o tipo de cardiopatia, sendo que nos casos de defeito do septo atrioventricular este risco é bem maior. (Gill *et al*, 2003). Burn *et al*, 1998, relata um risco de recorrência maior nos casos onde a mãe possui uma cardiopatia congênita, 4,1%, além de um grande número de abortos entre as mulheres afetadas 15,3%.

2.5 Prevalência das cardiopatias congênitas na população geral

Os estudos da prevalência pós-natal de cardiopatias congênitas na população em geral variam desde 3,5 – 13,7/1000 nascidos vivos. O quadro exato da prevalência depende da capacidade de diagnóstico correto dos casos, dos critérios de inclusão utilizados e da duração do acompanhamento após o período neonatal, quando o diagnóstico pode ser indefinido. (Hagemann, 2006; Pradat 2003; Harris 2003). O espectro das cardiopatias congênitas observado em fetos difere daquele conhecido na cardiologia pediátrica. Cardiopatias complexas são

mais freqüentes na vida intra-uterina (Mattos,1999). Deve-se levar em conta que a prevalência de cardiopatias em natimortos é dez vezes maior que em nascidos vivos. Estudo de grande amostra populacional realizado em 2008, na maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, analisou 29770 partos, encontrando uma prevalência de cardiopatias congênitas em 9,58/1000 nascidos vivos e 87,72/1000 natimortos (Amorim *et al*, 2008). A época em que o exame é realizado altera a prevalência já que alguns defeitos septais atriais e ventriculares se fecham espontaneamente (Hagemann, 2006).

2.6 Etiopatogenia do acometimento cardíaco em filhos de mães diabéticas

Até a 12^a semana de gestação, que corresponde ao período da embriogênese, é fundamental que o aporte de nutrientes ao feto ocorra de maneira adequada. Os mecanismos exatos que atuam nas lesões fetais causadas pelo diabetes materno não são muito claros. A hiperglicemia, as elevadas concentrações de beta-hidroxibutirato, hipercetonemia e hipoglicemias graves, além de hipóxia e aumento de radicais livres no tecido embrionário parecem atuar nesta gênese (Romanini *et al*, 1995).

Existem evidências de que o saco vitelino está envolvido no desenvolvimento de algumas anomalias congênitas. Em estados de hiperglicemia, a formação do saco e suas funções de transporte e síntese protéica são danificadas e pode ocorrer privação de nutrientes ao embrião (Pinter *et al*, 1986).

As oscilações dos níveis glicêmicos são mais prejudiciais ao feto que a hiperglicemia constante. Durante o estado de hiperglicemia ocorrem alterações na respiração aeróbica e no metabolismo, principalmente das mitocôndrias. Quando ocorre o retorno ao estado de euglicemia, um intervalo mais longo é necessário para que as mitocôndrias sejam reativadas e isso pode levar à migração celular e anomalias. Um dos mecanismos mais importantes na teratogênese é a morte celular induzida e os episódios de hipoglicemia são mais propensos a induzir a morte celular precoce que a hiperglicemia (Romanini *et al*, 1995).

No desenvolvimento embriológico normal, as células da crista neural, derivadas do neuroectoderma, sofrem uma transformação e migram por todo o embrião para dar origem a vários tecidos como sistema nervoso periférico, mandíbula, medula adrenal e trato da via de saída do coração. Isso ocorre nas primeiras semanas de gestação. Nas gestantes diabéticas, as células da crista neural são expostas a um estresse oxidativo, que resulta em lesões cardíacas específicas como defeitos conotruncais e da via de saída – dupla via de saída de ventrículo direito, tronco arterioso, ausência ou mal posicionamento de um ou mais dos grandes vasos. Estudos animais sobre o estado de hiperglicemia revelaram que a exposição das células da crista neural de embriões de ratos e de galinhas a hiperglicemia por meio de injeções de glicose resultaram em alteração na migração, septação e apoptose adequado destas células, induzindo um aumento na incidência de cardiopatias nestes embriões. Por outro lado, a administração de agentes antioxidantes como vitamina E e N-acetilcisteína nesses embriões expostos a hiperglicemia, podem evitar ou reduzir significativamente estas malformações cardíacas, reforçando o papel oxidativo dos estados hiperglicêmicos (Roest *et al*, 2007; Morgan *et al*, 2008; Corrigan *et al*, 2009; Roest *et al*, 2009).

Reis *et. al.*, publicaram em 2010 um estudo com análise de 65 gestantes com diabetes pré-gestacional, acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas UFMG. O controle do DM foi avaliado por meio da dosagem da frutossamina sérica, de acordo com o valor de referência do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG. Considerando-se o valor de frutossamina normal até 2,68 mMol/L, 36,9% das gestantes apresentavam valores acima deste nível, e entre estas, 83,3% gestavam fetos com alterações ecocardiográficas de cardiopatia congênita. Além disso, nas gestantes cujos fetos apresentavam alterações ecocardiográficas sugestivas de cardiopatia os valores médios de frutossamina encontravam-se mais elevados do que naquelas em que o ecocardiograma fetal era normal.

Lisowski *et al*, (2010) publicaram um estudo multicêntrico realizado na Holanda e no Estados Unidos, comparando o nível de hemoglobina glicosilada em

gestantes com prole cardiopata e com filhos saudáveis. O valor de hemoglobina glicosilada no grupo holandês avaliado prospectivamente, das gestantes diabéticas com filhos cardiopatas, foi de $7,36\% \pm 1,2\%$ comparado com $6,5\% \pm 1,0\%$ nas gestantes diabéticas com filhos saudáveis ($p=0,009$). Em Yale, nos Estados Unidos, a glicohemoglobina no grupo de gestantes diabéticas com filhos cardiopatas foi de $9,79\% \pm 0,69\%$ versus $8,14\% \pm 0,29\%$ do grupo controle. O valor de referência para hemoglobina glicosilada utilizado foi de 4,0 – 6,3%.

Outro estudo realizado no Brasil em Porto Alegre mostrou que o nível de hemoglobina glicosilada acima de 7,5% está relacionado com o aumento na incidência de cardiopatias congênitas estruturais, mas não nos casos de miocardiopatia hipertrófica. (Behle *et al*, 1998)

Tanto os defeitos cardíacos estruturais simples quanto os complexos já foram descritos em filhos de mães diabéticas. No terceiro trimestre, principalmente, os fetos de mães com DM insulino-dependente e também com diabetes gestacional desenvolvem uma cardiomiopatia hipertrófica transitória, caracterizada por hipertrofia das paredes e do septo ventricular. O conceito de miocardiopatia hipertrófica não é um consenso. Macklon *et al*, 1998, caracterizam a miocardiopatia hipertrófica como uma hipertrofia transitória do septo interventricular. Já Behle *et al*, 1998, consideram a miocardiopatia hipertrófica presente quando o septo interventricular mede 5mm ou mais no final da diástole, da metade da gestação até o termo. Por outro lado, Corringan *et al*, 2009 e Romanini *et al*, 1995, caracterizam a miocardiopatia hipertrófica como uma hipertrofia do septo interventricular e das paredes ventriculares livres, presente quando as medidas de seu diâmetro se encontram aumentadas de acordo com o valor de referência para a idade gestacional do feto [Drose 2001, Gandhi *et al* (1995), ST John Sutton *et al* (1984)].

A cardiomiopatia hipertrófica parece estar mais associada ao hiperinsulinismo materno no final da gestação (Becerra *et al*, 1990; Mehta & Hussain 2003). Esta anomalia resulta do aumento de tamanho das células do miocárdio, levando à rigidez da parede ventricular, com diminuição da complacência ventricular e conseqüente redução do débito cardíaco. Geralmente

é assintomática no feto e no recém-nascido e apresenta resolução espontânea até o segundo ano de idade. Estudo realizado por Zielinsky *et al* em 1997 comprovou a redução pós-natal da hipertrofia miocárdica em filhos de mães diabéticas até o sexto mês de idade e a associação desta hipertrofia com níveis aumentados de insulina no líquido amniótico destes fetos. Estudo do coração de fetos expostos ao DM materno indica um grau de desorganização das miofibrilas similar ao observado em adultos com miocardiopatia hipertrófica. A hipóxia decorrente da hiperglicemia pode levar a uma maior liberação de fatores de crescimento como o fator de proliferação do endotélio vascular (Macklon *et al*, 1998).

Outra alteração relatada e também relacionada à função cardíaca é que os fetos de gestantes diabéticas, principalmente com controle glicêmico inadequado, apresentam velocidades aumentadas dos fluxos pelas valvas atrioventriculares. A baixa relação da velocidade das ondas E/A do fluxo de entrada pela valva atrioventricular direita pode ser causada indiretamente pelas alterações na frequência cardíaca, hipertrofia da parede ventricular e policitemia. Zielinsky *et al* (2004a) encontrou um aumento no pico das ondas E mitral e tricúspide, além de aumento no índice de pulsatilidade do ducto venoso de fetos com hipertrofia miocárdica, quando comparados a fetos sem hipertrofia miocárdica e fetos de gestantes não diabéticas. Esse achado sugere uma redução da complacência ventricular nos fetos com miocardiopatia hipertrófica.

Os fetos de gestantes diabéticas exibem também um aumento do débito biventricular. Como estes fetos apresentam uma placenta proporcionalmente maior em relação àquelas encontradas em gestações normais, estas alterações parecem representar uma adaptação cardiovascular e não uma miocardiopatia. Nas gestações hiperglicêmicas, os fetos aumentam o metabolismo oxidativo tornando-se mais hipoxêmicos. O aumento da placenta e a policitemia podem representar mecanismos adaptativos de proteção à hipoxemia (Hornberger 2006).

Entre 2005 e 2006, em Leon no México, foram avaliadas 43 crianças classificadas ao nascimento como grandes para a idade gestacional. Este grupo foi dividido em filhos de mães diabéticas e filhos de mães não diabéticas. O grupo controle foi constituído de crianças com peso adequado ao nascimento. As

crianças grandes para a idade gestacional, filhas de mães não diabéticas apresentaram uma queda tardia na pressão arterial pulmonar após o nascimento similar às crianças de mães diabéticas. Entretanto, notou-se uma maior frequência de hipertrofia septal nas crianças filhas de mães diabéticas, quando comparadas ao grupo de filhas de mães não diabéticas. O valor de referência utilizado para diagnosticar a hipertrofia septal foi de 6mm. A presença de patência do canal arterial foi maior em crianças grandes para a idade gestacional quando comparadas com crianças normais. No grupo dos filhos de mães diabéticas, o fechamento do canal arterial patente foi ainda mais tardio, pois algumas ainda o mantinham aberto após o quarto dia de vida. A fração de ejeção e a fração de encurtamento sistólico foram mais baixas nos filhos de mães diabéticas no primeiro dia de vida, porém, no segundo dia de vida a fração de encurtamento encontrava-se normal. A fração de ejeção, entretanto, permaneceu mais baixa no segundo dia de vida no grupo de crianças grandes para a idade gestacional quando comparas ao grupo controle (Vela-Huerta 2007).

Cordero & Landon (1995) postularam que estes distúrbios transitórios na adaptação da circulação pulmonar no período neonatal imediato estavam relacionados ao atraso na maturação pulmonar, à hipertrofia miocárdica e à hipoglicemia nos filhos de mães diabéticas. A persistência do canal arterial e as alterações na complacência miocárdica levam a um padrão de enchimento diastólico anormal com elevação da pressão intraventricular, do átrio esquerdo e retrogradamente da circulação pulmonar.

Estudos posteriores realizaram avaliação da função diastólica ventricular fetal através da análise de pulsatilidade venosa pulmonar e da fração de encurtamento do átrio esquerdo pelo Dopplerecardiograma fetal. Zielinsky *et al* (2003) encontraram um índice de pulsatilidade venosa pulmonar maior em fetos de mães diabéticas, sugerindo que estes fetos têm uma função diastólica prejudicada, uma vez que o ventrículo esquerdo menos complacente aumentaria a impedância do fluxo pré-sistólico na veia pulmonar, correspondente à fase de contração atrial e, conseqüentemente, o índice de pulsatilidade deste vaso. Em 2004, o mesmo autor publica um estudo com redução na fração de encurtamento

do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. As mudanças na complacência e relaxamento miocárdico presentes nos pacientes com miocardiopatia hipertrófica causariam um padrão de enchimento diastólico anormal, com elevação na pressão ventricular esquerda e retrogradamente no átrio esquerdo e circulação pulmonar (Zielinsky *et al*, 2004b).

Em um estudo de coorte, duplo-cego, realizado em 1998, Macklon *et al* analisaram a função cardíaca fetal em gestantes com DM tipo 1 e em gestantes sem comorbidades. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à função cardíaca, avaliada pelos fluxos transvalvares mitral e aórtico e outros componentes do ciclo cardíaco. A única diferença estatisticamente significativa foi em relação à espessura do septo interventricular, registrando-se o valor médio de 2,1mm no grupo de DM e 1,9mm no grupo controle.

Não existem defeitos cardíacos fetais especificamente associados ao diabetes materno. Entretanto, defeitos septais e conotrunciais são mais frequentemente encontrados em filhos de mães diabéticas.

2.7 Prevalência das cardiopatias em filhos de mães diabéticas

Becerra *et al*, (1990) descreveu em um grande estudo populacional, os riscos específicos para malformações em fetos de gestantes diabéticas. Eles determinaram o risco de incidência de defeitos congênitos em crianças expostas, comparado ao risco em filhos de mães não diabéticas. Um risco oito vezes maior de malformações graves detectadas durante o primeiro ano de vida foi demonstrado em filhos de mães diabéticas, quando comparados ao grupo controle. As principais anomalias encontradas foram do aparelho cardiovascular e do sistema nervoso central. Entre as anomalias cardíacas houve um aumento do risco em filhos das mães diabéticas, que usaram insulina durante a gestação. As cardiopatias mais frequentes foram: atresia de artéria pulmonar, dextrocardia, transposição dos grandes vasos da base, defeitos do septo ventricular e persistência do canal arterial.

Existem relatos de casos atípicos como transposição das grandes artérias associada à cardiomiopatia hipertrófica (Chaudhari *et al*, 2008) e de tetralogia de Fallot associada a atresia tricúspide (Hilvers *et al*, 2009) em filhos de mães diabéticas.

Nos filhos de mulheres diabéticas, a hiperglicemia materna induz à hiperplasia de células β -fetais e hiperinsulinemia fetal levando a hipertrofia septal, macrossomia, hipoglicemia e cardiopatias estruturais. Vários trabalhos mostram que o controle glicêmico desde o início da gestação reduz estas alterações. Neste contexto, Behle *et al*, 1998 relataram prevalência de 7,87% de cardiopatia estrutural e 16,53% de hipertrofia miocárdica em fetos de gestantes diabéticas. A média das dosagens de hemoglobina glicosilada no grupo das gestantes com fetos sem cardiopatia foi menor (5,6%) em relação ao grupo com cardiopatias (10,1%). Os autores determinaram ainda, um ponto de corte discriminatório de hemoglobina glicosilada de 7,5%.

Nicoloso *et al*, 2005, encontraram uma prevalência de 44,06% de hipertrofia miocárdica em fetos de mães com diabetes prévio e 22,7% em fetos daquelas com diabetes gestacional. De todos os fetos com hipertrofia miocárdica, 2,88% apresentavam cardiopatia estrutural associada. Dos fetos sem hipertrofia miocárdica, 2,61% apresentaram cardiopatia estrutural, sendo a comunicação interventricular a cardiopatia mais prevalente nos dois grupos.

Segundo o estudo de 326 casos realizado por Meyer-Wittkopf *et al*, em 1996, foram encontrados fetos com cardiopatia estrutural em 3,1% das mães diabéticas. As principais anomalias foram: transposição dos grandes vasos da base, defeitos do septo interventricular, dupla via de saída do ventrículo direito e coarctação de aorta. Não foi possível, neste estudo, avaliar a relação das anomalias com o controle do DM.

Macintosh *et al*, em 2006, relataram cardiopatia em 42 fetos de 2359 gestantes com diabetes, resultando em prevalência de 1,7%: 33 casos em mulheres com diabetes tipo 1 e nove casos em mulheres com diabetes tipo 2. Neste estudo foram analisadas 2359 gestações de mulheres com diabetes tipo 1 ou 2 com partos realizados no período de um ano na Inglaterra, País de Gales e

Irlanda do Norte. Do total de 42 casos de conceptos com cardiopatia congênita, 23 foram diagnosticados no período pré-natal e 19 após o nascimento. Entre as cardiopatias diagnosticadas foram relatados sete pacientes com tetralogia de Fallot, cinco com defeito do septo interventricular, cinco com hipoplasia do coração esquerdo, quatro com transposição das grandes artérias, quatro com estenose da artéria pulmonar, dois com defeito do septo atrial, dois com dupla via de saída do ventrículo direito, dois com coarctação de aorta, um com dupla via de entrada do ventrículo esquerdo, um com atresia pulmonar com septo interventricular íntegro, um com drenagem anômala de veias pulmonares, quatro não especificados e quatro agrupados como outros (anomalia de Ebstein, isomerismo dos apêndices atriais, malformações da pulmonar e aorta).

Lisowski *et al*, em 2010, no estudo multicêntrico realizado na Holanda e Estados Unidos, descreveram 14 casos de crianças com cardiopatia congênita entre 228 filhos de mães com diabetes tipo 1 (6,1%) na análise retrospectiva e oito entre 324 crianças (2,5%) no estudo prospectivo da Holanda. Nos casos analisados em Yale nos Estados Unidos, relatou-se uma incidência de 3,0%: 19 casos entre 557 filhos de gestantes com diabetes tipo 1. Dentre as principais cardiopatias encontradas, a transposição das grandes artérias foi a mais freqüente com percentual de 22,0%, seguida do diagnóstico de comunicação interventricular em 19,5%, conexão univentricular em 9,8%, coarctação de aorta, *truncus arteriosus* e comunicação interatrial com percentuais de 7,3% cada, defeito do septo atrioventricular e canal arterial patente 4,9% cada, tetralogia de Fallot e síndrome de hipoplasia do coração esquerdo 2,4% cada e o restante relatado como outras anomalias. O risco relativo para o desenvolvimento de *truncus arteriosus* na população de filhos de diabéticas foi de 4,72 e para transposição dos grandes vasos de 2,85, para conexão univentricular de 18,24 e para heterotaxia visceral de 6,22.

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Investigar a prevalência de cardiopatias funcionais e estruturais em fetos de mães diabéticas, encaminhados à Unidade de Ecocardiografia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as cardiopatias estruturais e funcionais dos fetos
- Relacionar a época do diagnóstico da cardiopatia funcional e estrutural com a idade gestacional
- Relacionar a presença e gravidade do acometimento cardíaco fetal com a gravidade do diabetes materno, considerando a necessidade de uso de insulina
- Propor um novo protocolo de registro de dados para a Unidade de Ecocardiografia Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG

IV MÉTODOS

4.1 População

Este estudo foi realizado na Unidade de Ecocardiografia Fetal/ Setor de Ecocardiografia/ Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG. O grupo de pacientes investigado incluiu as gestantes e seus conceptos, referenciados para este Serviço por apresentarem gestação complicada pelo DM.

A Unidade de Ecocardiografia Fetal faz parte da Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal e do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas, que são referências para o Ministério da Saúde e Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

A investigação incluiu todas as gestantes com DM pré-gestacional e gestacional e seus conceptos encaminhados à Unidade de Ecocardiografia Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007, considerando-se que a realização do Dopplerecociograma fetal já faz parte da avaliação laboratorial de rotina das gestantes diabéticas.

Os casos em que o resultado do Dopplerecociograma foi prejudicado pela posição fetal e/ou má qualidade de imagem foram excluídos.

4.3 Delineamento do estudo

Esta pesquisa tem modelo observacional, retrospectivo com amostra de conveniência e inclui gestantes diabéticas e seus filhos atendidos no Centro de Medicina Fetal e Divisão de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O estudo faz parte de um protocolo de pesquisa ampliado e referente ao atendimento do feto com cardiopatia.

Os dados, relativos ao binômio mãe-filho, foram colhidos segundo protocolo assistencial estabelecido no Centro de Medicina Fetal e Divisão de Cardiologia Pediátrica Fetal.

A coleta dos dados maternos e fetais foi registrada em protocolo desenvolvido para esta pesquisa (Apêndice I) e arquivados em banco de dados.

4.4 Variáveis

Variáveis maternas

- Idade materna
- História gestacional materna
- Gravidade do diabetes
- História familiar de cardiopatia
- História familiar de síndromes genéticas
- História familiar de malformações extracardíacas

A idade materna considerada foi aquela registrada na data da realização do Dopplerecardiograma fetal. A história gestacional incluiu dados de gestações pregressas e atual, dos partos já realizados e dos abortos já registrados. O DM materno foi definido como grave ou não grave de acordo com a necessidade de terapia, considerando-se grave a gestante em uso de insulina durante a gestação e não grave a gestante sem necessidade da medicação. Na investigação da presença de cardiopatia fetal prévia e/ou na história familiar, o registro foi considerado para os filhos de todas as gestações anteriores.

Variáveis fetais

- Idade gestacional ao diagnóstico
- Tipo de cardiopatia estrutural

- Tipo de cardiopatia funcional
- Malformações extracardíacas associadas
- Síndromes genéticas associadas
- Dopplerecardiograma

As cardiopatias congênitas estruturais foram definidas como alterações da estrutura anatômica cardiovascular, procedendo-se descrição do tipo de malformação cardíaca. As cardiopatias funcionais foram definidas como alterações encontradas na avaliação funcional do coração fetal (Mattos 1999), considerando-se os seguintes distúrbios:

- arritmias cardíacas;
- miocardiopatia hipertrófica;
- cardiomegalia.

A idade gestacional foi calculada em semanas, na época da realização do Dopplerecardiograma, sendo determinada pela data da última menstruação e informações pelo ultra-som precoce, anterior a 20 semanas de gestação, quando existentes.

Os fetos foram agrupados de acordo com a idade gestacional para comparação e determinação da frequência de cardiopatias em cada grupo

- Menor que 24 semanas
- 24 a 27 semanas
- 28 a 31 semanas
- 32 a 36 semanas

O estudo Dopplerecardiográfico foi realizado nos equipamentos ecocardiográficos PHILLIPS, versão HDI 5000, com a sonda phased array P4-2 e Hewlett-Packard, versão 1500 com sondas 2,5, 3,5 e 5,5 MHZ, segundo protocolo do Setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas – UFMG.

Incluiu-se nesta investigação, apenas o primeiro exame de cada gestante e seu conceito, não se registrando os dados evolutivos das pacientes que realizaram acompanhamento Dopplerecardiográfico.

Neste trabalho, a miocardiopatia hipertrófica foi caracterizada como uma hipertrofia do septo interventricular e/ou das paredes livres dos ventrículos (parede anterior do ventrículo direito e parede posterior do ventrículo esquerdo) e cujas medidas encontravam-se aumentadas em relação ao padrão de normalidade com valores de referência indexados à idade gestacional (Drose 2001, Saint John Sutton *et al* 1984).

V ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no software IBM SPSS Statistics, versão 19.0. Os dados foram descritos por meio de tabelas de freqüências. Nas comparações entre variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado; Quando o requisito, exigido neste teste, de que toda célula deve ter uma freqüência esperada de no mínimo cinco não era satisfeito, utilizou-se o teste exato de Fisher. Esses testes foram feitos através do software Minitab 15. O nível de significância considerado foi de 0,05.

VI ASPECTOS INSTITUCIONAIS E ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da UFMG em 26 de fevereiro de 2010 (Anexo I), pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UFMG em 18 de agosto de 2010 com parecer número ETIC 0266.0.203.000-10 (Anexo II), pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas- UFMG em conformidade com as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisa em seres humanos (Anexo III).

VII RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007 foram selecionadas na Unidade de Ecocardiografia Fetal/ Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG 299 gestantes com critérios de risco para cardiopatia fetal e dentre elas, 119 com diagnóstico de DM. Destas, 19 não preencheram os critérios de seleção adotados, permanecendo 100 gestantes e seus conceptos nesta investigação.

7.1 Caracterização da amostra

A Tabela 1 mostra os valores das médias, medianas, valores mínimos e máximos da idade materna, número de gestações, partos e abortos maternos e da idade gestacional à época do diagnóstico.

A média da idade materna na época da realização do Dopplerecardiograma foi de $29,7 \pm 6,9$ anos, variando de 16 a 44 anos. A média de gestações por paciente foi de $2,6 \pm 1,5$, variando de uma a oito gestações, incluindo a atual. As médias de partos e abortos prévios foram de $1,3 \pm 1,2$ e $0,31 \pm 0,78$, respectivamente. A variação da idade gestacional na época da realização do Dopplerecardiograma fetal foi ampla com média de $26,9 \pm 4,7$ semanas, registrando-se um terço de gestantes primíparas (Tabela 2).

A Figura 1 mostra a distribuição de pacientes em quatro grupos de acordo com a idade gestacional. A maior parte dos exames de Dopplerecardiograma foi realizada entre 24 e 31 semanas de gestação, somando 58,5% do total de pacientes.

7.2 Gravidade do diabetes mellitus

Avaliando-se a gravidade do diabetes mellitus com base na necessidade de uso de insulina, cerca de metade das gestantes necessitaram utilizar a medicação durante a gestação devido aos níveis glicêmicos elevados (Tabela 3).

Tabela 1 Distribuição das características materno-fetais de acordo com as medidas de tendência central e suas variações

Características	N	Média	Mediana	DP	Variância	Mínimo	Máximo
Idade materna (anos)	90	29,7	30	6,9	47,6	16	44
Número de gestações	72	2,6	2,0	1,5	2,2	1,0	8,0
Número de partos	72	1,3	1,0	1,2	1,4	0	7,0
Número de abortos	72	0,3	0	0,8	0,6	0	5,0
Idade Gestacional (semanas)	94	26,9	27	4,7	22,1	17	36

N= número de pacientes; DP – desvio padrão

Tabela 2 Distribuição das gestantes de acordo com a paridade (n=72)

PARIDADE	FREQUENCIA
MULTÍPARA	76,4%
PRIMÍPARA	23,6%

Figura 1. Distribuição dos pacientes de acordo com a idade gestacional à época da realização do Dopplerecocardiógrama (n=94)

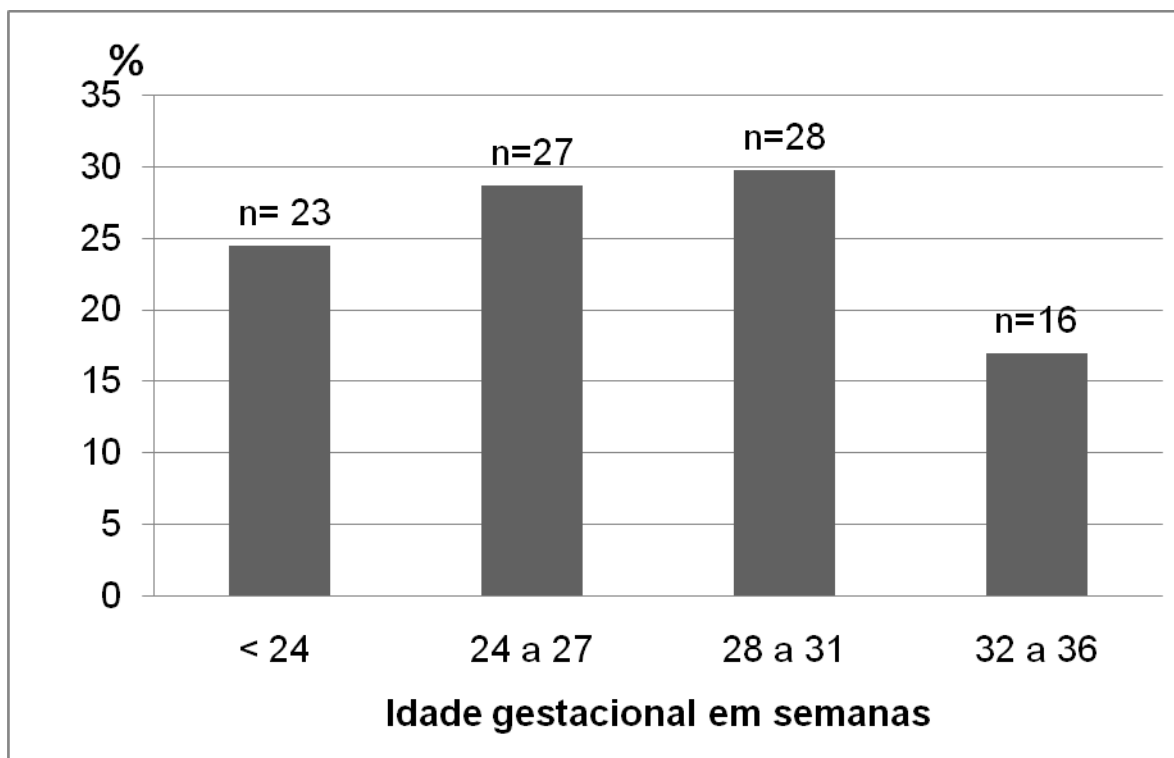


Tabela 3 Porcentagem de gestantes com diabetes grave, representado pelo uso de insulina pelas mães (n=100)

Insulina	FREQUENCIA DE GESTANTES
SIM	49,0%
NÃO	51,0%

7.3 História familiar de cardiopatia e/ou malformação sistêmica e/ou síndromes genéticas

Na investigação da história familiar de cardiopatias em filhos de gestações prévias, duas das 55 multíparas apresentaram história familiar positiva. Em uma gestante houve relato de um filho anterior com comunicação interventricular e outra com filho apresentando cardiopatia tipo conexão univentricular. Na investigação de malformações fetais extracardíacas e/ou síndromes genéticas em gestações anteriores, uma gestante apresentou um feto com anencefalia e uma gestante teve um filho com síndrome de Noonan.

7.4 Presença de associação com outras malformações extracardíacas/alterações fetais sistêmicas e/ou síndromes genéticas na gestação atual

Sete do total de 100 fetos apresentavam alguma malformação extracardíaca e/ou síndrome genética.

Dos 47 fetos com algum tipo de cardiopatia, seis apresentavam outras alterações sistêmicas associadas (12,8%). Três eram macrossômicos. Um deles apresentava comunicação interventricular. O segundo apresentava miocardiopatia hipertrófica e pequena comunicação interventricular e o último apresentava miocardiopatia hipertrófica isolada.

Um feto apresentava encefalocele, hérnia diafragmática e miocardiopatia hipertrófica e outro com diagnóstico de rim policístico à direita e agenesia renal à esquerda, além de cariótipo revelando trissomia do cromossomo 21; o Dopplerecardiograma mostrou transposição corrigida das grandes artérias, comunicação interventricular e comunicação interatrial.

Outros dois fetos com cariótipos colhidos intra-útero apresentavam trissomia do cromossoma 21. Um deles mostrou comunicação interventricular associada, porém no outro paciente não houve registro de cardiopatia ao Dopplerecardiograma fetal.

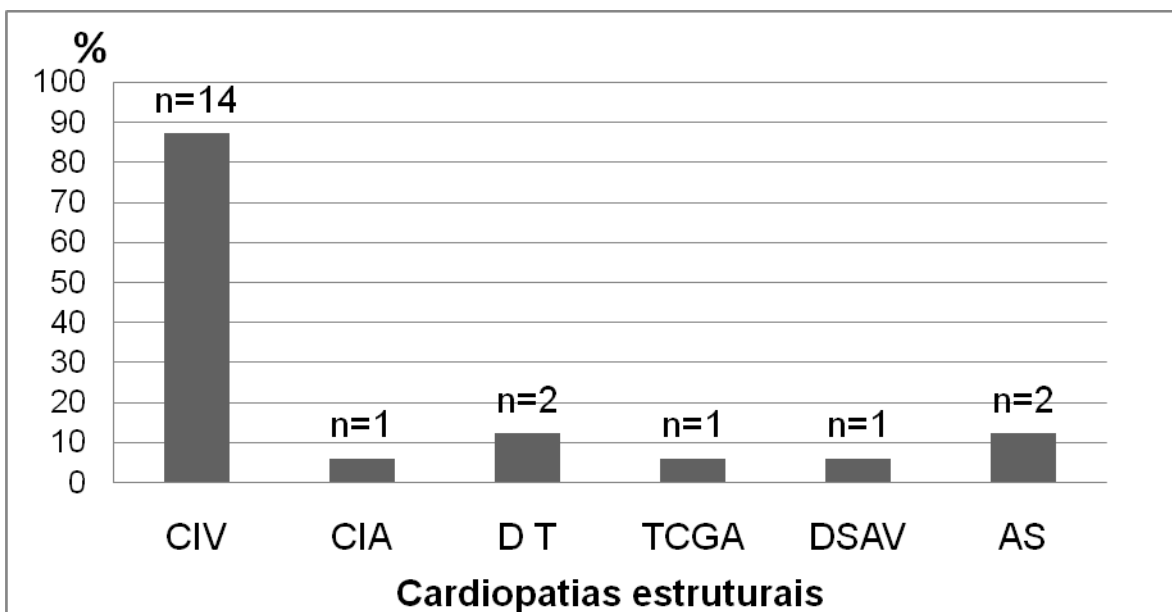
7.5 Diagnóstico do distúrbio cardíaco fetal

Entre os 100 fetos investigados, 47 apresentavam algum tipo de distúrbio cardíaco, cuja gravidade expressa pela presença de hidropisia foi registrada em 12,8% (6/47).

Dezesseis dos 100 fetos apresentavam cardiopatia congênita estrutural. A comunicação interventricular foi a cardiopatia estrutural mais freqüente, com prevalência de 14/16 (87,5%), seguida pela displasia de valva tricúspide 2/16(12,5%). A comunicação interatrial, o defeito do septo atrioventricular e a transposição corrigida das grandes artérias apresentaram prevalência semelhante de 1/16 cada (6,2%). Dos 16 pacientes, dois apresentavam mais de um defeito cardíaco estrutural, sendo um deles a displasia de valva tricúspide associada à comunicação interventricular e outro a transposição corrigida das grandes artérias associada à comunicação interventricular e comunicação interatrial (Figura 2).

A análise comparativa do diagnóstico da cardiopatia estrutural com a idade gestacional à época da realização do Dopplerecardiograma revelou que a maioria dos diagnósticos foram realizados antes da 26^a semana de gestação $p=0,025$), representando 11/15(73,3%) do total de 15/94 (15,9%) fetos com cardiopatia, conforme mostra a Tabela 4. Dos 100 pacientes em apenas 94 havia informação referente à idade gestacional na época da realização do Dopplerecardiograma.

Figura 2 Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de cardiopatia estrutural (n=16)



CIV= comunicação interventricular; CIA = comunicação interatrial; DT= Displasia de valva tricúspide; TCGA= transposição corrigida das grandes artérias; DSAV= defeito do septo atrioventricular; AS = associadas

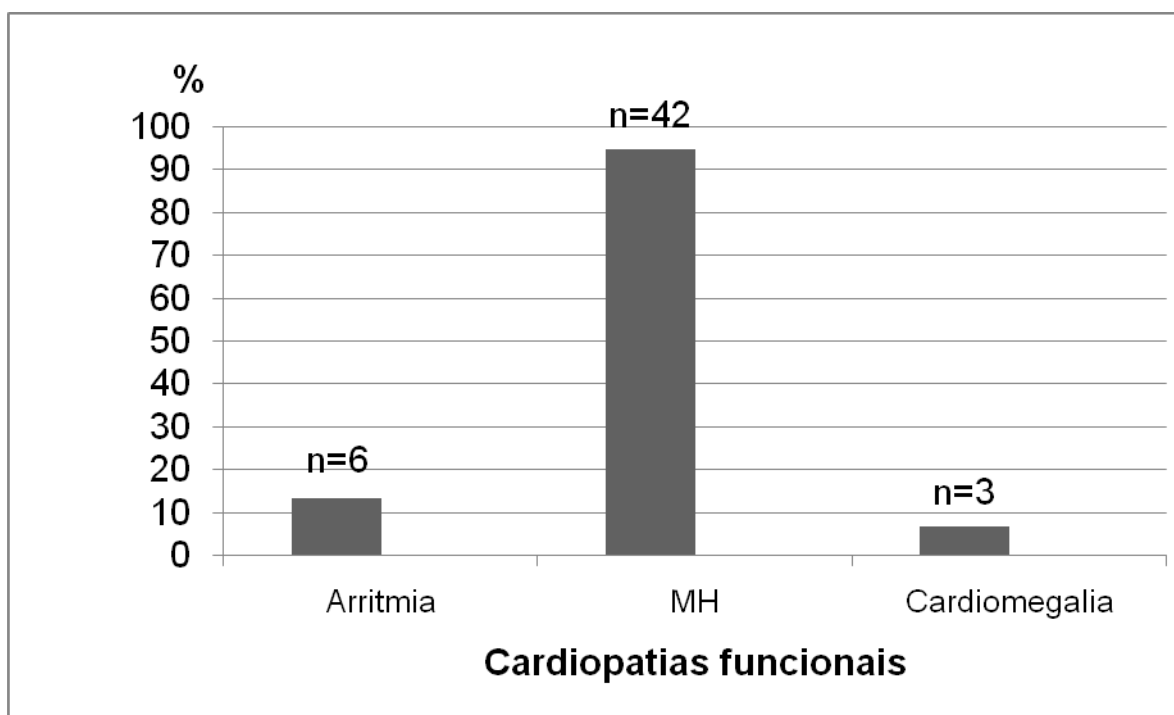
Tabela 4 Análise comparativa entre a presença de cardiopatia estrutural e a idade gestacional antes e após 26 semanas (n=94)

		Idade gestacional >26		Total
		Não	Sim	
Cardiopatia estrutural	Não	33	46	79
	Sim	11	4	15
Total		44	50	94

Qui-quadrado de Pearson = 5,043; DF = 1; p = 0,025

Dos 100 fetos, 44 apresentavam algum tipo de cardiopatia funcional. 42 fetos com miocardiopatia hipertrófica, três com cardiomegalia e seis fetos com alguma alteração do ritmo cardíaco ou da frequência cardíaca. Dentre os 42 fetos com miocardiopatia hipertrófica, dois deles também apresentavam cardiomegalia, três apresentavam alteração do ritmo ou da frequência cardíaca e um deles apresentava cardiomegalia e alteração do ritmo ou frequência cardíaca (Figura 3).

Figura 3 Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de cardiopatia funcional (n= 44)



MH= miocardiopatia hipertrófica

As Tabelas 5, 6 e 7 revelam um aumento diretamente proporcional do aumento das médias da espessura do septo interventricular, da parede posterior do ventrículo esquerdo e da parede anterior do ventrículo direito com o aumento da idade gestacional e crescimento fetal, exceto no grupo entre 32 e 36 semanas com relação à medida da espessura do septo interventricular.

A porcentagem de pacientes com aumento das medidas, de acordo com o valor de referência para cada idade gestacional, da parede posterior de ventrículo esquerdo, da parede anterior do ventrículo direito e do septo interventricular está demonstrada na Figura 4. Cerca de um terço dos pacientes apresentou medidas alteradas em cada um desses parâmetros. A maior frequência de hipertrofia ocorreu em relação ao septo interventricular com percentual de 36,0%

Tabela 5 Distribuição das medidas de espessura do septo interventricular de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Idade Gestacional	N	Media	Mediana	D P	Mínimo	Máximo
Menor que 24 semanas	8	0,28	0,29	0,04	0,20	0,34
24 a 27 semanas	13	0,34	0,35	0,12	0,20	0,60
28 a 31 semanas	10	0,39	0,34	0,14	0,18	0,56
32 a 36 semanas	2	0,34	0,34	0,17	0,22	0,46

DP= desvio padrão

Tabela 6 Distribuição das medidas de espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Idade Gestacional	N	Media	Mediana	D P	Mínimo	Máximo
Menor que 24 semanas	8	0,31	0,30	0,09	0,19	0,49
24 a 27 semanas	10	0,40	0,36	0,14	0,30	0,77
28 a 31 semanas	10	0,47	0,47	0,14	0,25	0,69
32 a 36 semanas	4	0,48	0,45	0,11	0,39	0,63

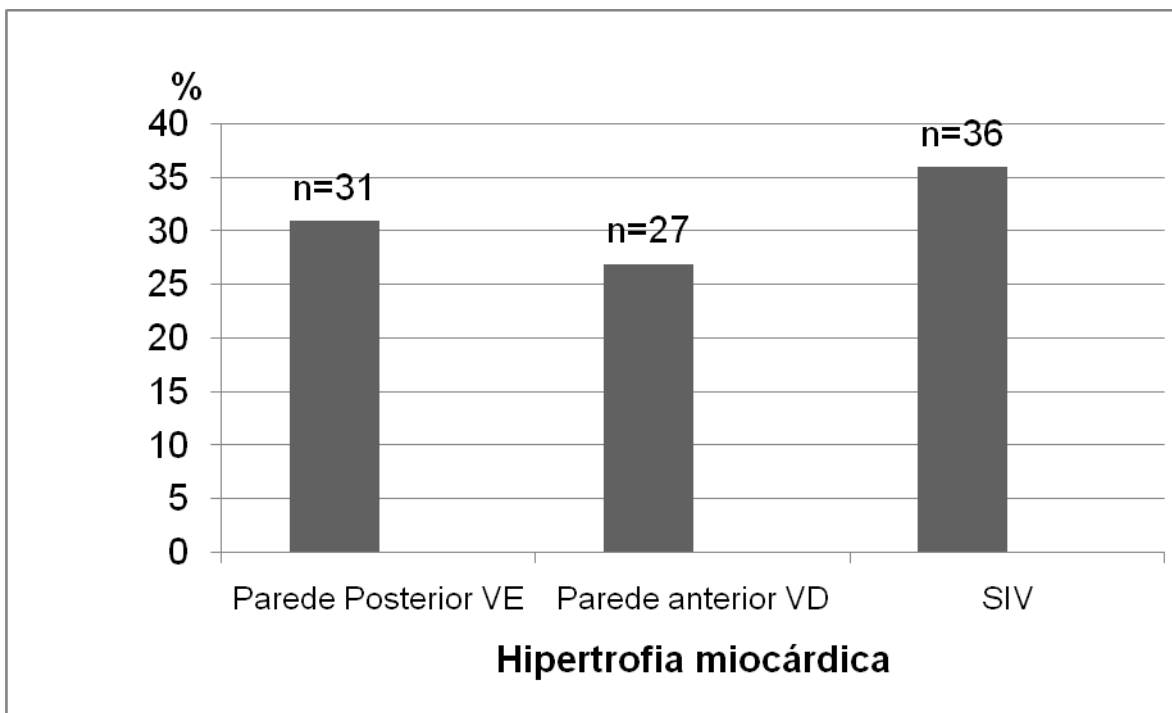
DP= desvio padrão

Tabela 7 Distribuição das medidas de espessura da parede anterior do ventrículo direito de acordo com as medidas de tendência central e suas variações nos grupos de pacientes

Idade Gestacional	N	Media	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Menor que 24 semanas	8	0,34	0,33	0,10	0,16	0,48
24 a 27 semanas	12	0,38	0,34	0,14	0,25	0,77
28 a 31 semanas	10	0,46	0,45	0,18	0,27	0,71
32 a 36 semanas	4	0,55	0,51	0,22	0,32	0,85

DP= desvio padrão

Figura 4 Porcentagem isolada de hipertrofia miocárdica da parede posterior do ventrículo esquerdo, da parede anterior do ventrículo direito e do septo interventricular (n=100)



VE = ventrículo esquerdo, VD = ventrículo direito, SIV= septo interventricular

Dos 100 fetos, sete apresentavam associação de cardiopatias estruturais e funcionais. Um deles com miocardiopatia hipertrófica, cardiomegalia, displasia de valva tricúspide e comunicação interventricular; cinco com miocardiopatia hipertrófica associada à comunicação interventricular. No outro feto com miocardiopatia hipertrófica, foram também encontradas alteração da frequência cardíaca e displasia da valva tricúspide, além de um distúrbio hemodinâmico, representado por regurgitação leve da valva tricúspide.

A análise estratificada, através do qui-quadrado e pelo teste de Fisher, da prevalência de miocardiopatia hipertrófica em relação à idade gestacional na época da realização do exame não revelou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes categorizados nas diferentes idades gestacionais (Tabela 8).

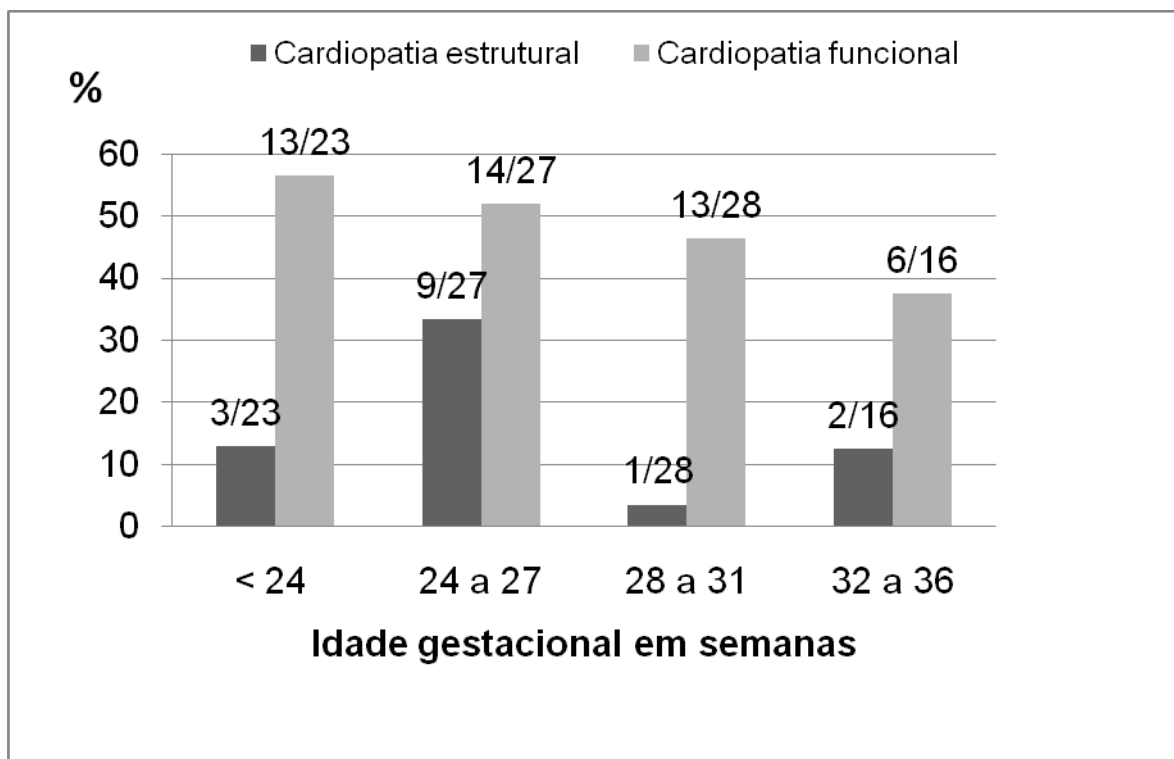
Tabela 8 Relação entre a presença de miocardiopatia hipertrófica e os intervalos da idade gestacional (n=94)

Idade gestacional em semanas	Miocardiopatia hipertrófica		
	Não	Sim	Valor de p
<18	3	2	1,000
= ou >18	49	40	Fisher
<19	3	3	1,000
= ou >19	49	40	Fisher
<20	5	5	0,747
= ou >20	47	37	Fisher
<21	9	5	0,464
= ou >21	43	37	Qui-quadrado
<22	11	8	0,800
= ou >22	41	34	Qui-quadrado
<23	13	10	0,894
= ou >23	39	32	Qui-quadrado
<24	16	13	0,985
= ou >24	36	29	Qui-quadrado
<25	18	18	0,414
= ou >25	34	24	Qui-quadrado
<26	23	21	0,577
= ou >26	29	21	Qui-quadrado
<27	26	24	0,490
= ou >27	26	18	Qui-quadrado
<28	30	26	0,679
= ou >28	22	16	Qui-quadrado

<29	36	29	0,985
= ou >29	16	13	Qui-quadrado
<30	38	34	0,370
= ou >30	14	8	Qui-quadrado
<31	41	37	0,236
= ou >31	11	5	Qui-quadrado
<32	43	38	0,277
= ou >32	9	4	Qui-quadrado
<33	47	38	1,000
= ou >33	5	4	Fisher
<34	50	40	1,000
= ou >34	2	2	Fisher
<35	52	40	0,197
= ou >35	0	2	Fisher

A distribuição da prevalência de cardiopatias em cada grupo, categorizada pelas faixas de idade gestacional, está demonstrada na Figura 5. A porcentagem de cardiopatia funcional foi semelhante nas três primeiras categorias, cerca de metade dos pacientes. Esta porcentagem foi menor no grupo entre 32 e 36 semanas (37,5%). No grupo de pacientes entre 24 e 27 semanas, ocorreu maior frequência de diagnóstico de cardiopatias estruturais: 9/27 (33,3%).

Figura 5 - Distribuição da prevalência de cardiopatia estrutural e funcional em cada grupo (n=94)



7.6 Repercussões da gravidade do diabetes mellitus materno no feto

O uso de insulina pela gestante, refletindo a gravidade do diabetes materno, esteve relacionado à maior prevalência de miocardiopatia hipertrófica nos fetos ($p=0,001$). A análise da prevalência isolada de hipertrofia septal também foi relacionada ao uso de insulina pelas mães ($p=0,006$), conforme mostram as tabelas 9 e 10.

Tabela 9 Associação entre o uso de insulina pela gestante e a presença de miocardiopatia hipertrófica fetal (n=100)

		Insulina		
		Não	Sim	Total
Miocardiopatia	Não	38	20	58
hipertrófica	Sim	13	29	42
Total		51	49	100

Qui-quadrado de Pearson = 11,646; DF = 1; p = 0,001

Tabela 10 Associação entre o uso de insulina pela gestante e a presença de hipertrofia septal fetal (n=100)

		Insulina		
		Não	Sim	Total
Hipertrofia septal	Não	39	25	64
	Sim	12	24	36
Total		51	49	100

Qui-quadrado de Pearson = 7,487; DF = 1; p = 0,006

VIII DISCUSSÃO

As doenças cardíacas congênitas são predominantes entre todas as malformações descritas em gestações complicadas pelo DM (Rowland *et al* 1973, Becerra *et al* 1990, Meyer-Wittkopf *et al* 1996). A análise dos pacientes atendidos na Unidade de Ecocardiografia Fetal e Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (centro de referência estadual para fetos com cardiopatia congênita) confirma a alta prevalência de cardiopatias em fetos de mães diabéticas. Este fato associado à alta frequência do DM entre mulheres grávidas reforça o interesse de obstetras, perinatologistas, neonatologistas, pediatras, cardiologistas pediátricos e fetais nas gestações complicadas por essa doença.

A proximidade da média e mediana da idade materna e da idade gestacional, na época da realização do exame, é concordante com uma distribuição uniforme da amostra para essas variáveis. Por outro lado, a média de 26,9 semanas de idade gestacional, embora adequada para investigação de miocardiopatia hipertrófica, pode ser considerada tardia para o encaminhamento de avaliação de gestações com risco para cardiopatia fetal estrutural. Neste contexto, salienta-se a dificuldade técnica de abordagem das gestantes diabéticas em fase mais avançada da gestação no que diz respeito à acurácia das imagens Dopplerecardiográficas. A alta frequência de fetos encaminhados entre 24 e 31 semanas de gestação, perfazendo 58,5% da mostra, indica que os pacientes foram encaminhados na época de maior frequência de hipertrofia cardíaca, o que, segundo os registros da literatura, ocorre a partir da 24^a semana de gestação (Becerra *et a*, 1990; Mehta & Hussain 2003).

A alta porcentagem de gestantes que necessitaram de insulina durante a gestação (49,0%) responde pela elevada prevalência de hipertrofia miocárdica encontrada (42,0%), fato que é reforçado neste trabalho, pelo risco confirmado da associação entre o uso de insulina pela mãe e o desenvolvimento de miocardiopatia hipertrófica no feto. Além disso, este achado reflete a gravidade do diabetes e conseqüente exposição dos fetos aos altos níveis glicêmicos em

estágios precoces do desenvolvimento cardíaco, já que a prevalência de cardiopatias estruturais também é alta (16,0%).

Apesar de estudos, como os realizados por Becerra *et al* (1990) e Lisowski *et al* (2010), comprovarem a relação entre o uso de insulina pela mãe e o aumento do risco de cardiopatias fetais, o método de avaliação da gravidade do diabetes na presente pesquisa não é o mais adequado, uma vez que gestantes que não utilizavam insulina na época da avaliação Dopplerecardiográfica podem ter apresentado desequilíbrios metabólicos prévios, não identificados nas fases mais precoces da gestação, devido aos métodos utilizados nesta investigação.

Nesta pesquisa, dos sete fetos com alterações sistêmicas, malformações extracardíacas e/ou síndromes genéticas, três apresentavam cardiopatia congênita estrutural, em dois deles associada à trissomia do cromossoma 21. Tanto as malformações extracardíacas e/ou síndromes genéticas, quanto as malformações fetais em gestações prévias relatadas nesta investigação estão em conformidade com os relatos da literatura (Macintosh *et al* 2006; Becerra *et al* 1990). O fato dos fetos apresentarem múltiplas malformações (7/100) reflete o risco da exposição teratogênica precoce e sugere que estas gestantes provavelmente evoluíram com quadros mais graves de DM e apresentaram um desequilíbrio da doença no início da gestação. A presença de fetos macrossômicos é um importante reflexo do mal controle glicêmico pelas mães. Mesmo considerando-se a abrangência dos protocolos utilizados no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas - UFMG, a frequência de malformações fetais registrada no presente estudo entre os fetos com cardiopatia (12,8%) foi mais baixa do que o relatado nos trabalhos da literatura, que se situa entre 25 e 35% (Meyer-Wittkopf *et al* 1996). Esse resultado pode ter ocorrido devido ao tamanho amostral da presente investigação.

A prevalência das cardiopatias estruturais (16,0%) encontrada é mais alta que o valor descrito pela literatura, fato explicado por se tratar de uma amostra de um Centro Terceário com grande porcentagem das gestantes que necessitou de insulina. A comunicação interventricular, excluindo-se os pacientes com *drop-out* no septo interventricular ao Dopplerecardiograma, foi a cardiopatia mais

prevalente entre as estruturais (87,5%), sendo que este tipo de cardiopatia é também um dos mais freqüentemente encontrados em outros trabalhos de fetos de gestantes diabéticas. Nicoloso *et al* (2005) relatam uma prevalência de 2,8% de cardiopatia estrutural em fetos de gestantes diabéticas, sendo a comunicação interventricular a mais freqüente delas. Os resultados do estudo de Meyer-Wittkopf *et al* (1996) suportam estes achados com prevalência de 3,1% de cardiopatias estruturais em fetos de diabéticas, com a comunicação interventricular correspondendo a 40% destas lesões. Lisowski *et al* (2010), em uma metanálise, relatam prevalências variando de 2,5% a 6,1% entre fetos e recém-nascidos de mães com diabetes gestacional. Nesse estudo, os autores chamam a atenção para a prevalência de 31,7% para o grupo de cardiopatias conotrunciais, mas a comunicação interventricular também aparece com alta prevalência e foi registrada em de 19,5% desses casos. Macintosh *et al* (2006) encontraram uma prevalência de 1,8% de cardiopatias estruturais em fetos e recém-nascidos de gestantes diabéticas e a comunicação interventricular correspondeu a 12,8% destes casos. Nesse último estudo, entretanto, a tetralogia de Fallot foi a cardiopatia mais prevalente correspondendo à 16,6% dos casos.

A maior freqüência do diagnóstico em fetos ocorre provavelmente porque o Dopplerecardiograma fetal permite que o diagnóstico seja feito em um número maior de pacientes, comparado ao diagnóstico pós-natal, uma vez que cerca de um quinto dos pacientes pode apresentar morte intra-uterina nos casos mais graves (Meyer-Wittkopf *et al* 1996; Mattos 1999) e outra parcela pode apresentar fechamento espontâneo dos defeitos septais, como as comunicações interventriculares e interatriais ao longo da gestação (Hagemann 2006).

As outras cardiopatias aqui descritas também estão entre as mais freqüentemente associadas ao diabetes materno, entre elas a transposição dos grandes vasos da base e defeito do septo atrioventricular (Meyer-Wittkopf *et al* 1996; Nicoloso *et al* 2005; Macintosh *et al* 2006; Lisowski *et al* 2010).

Muitos dos defeitos estruturais detectados ao Dopplerecardiograma fetal, incluindo os registrados na presente investigação, podem passar despercebidos em um corte ecocardiográfico exclusivo de quatro câmaras habitualmente utilizado

no ultra-som obstétrico, sem abordagem cardíaca detalhada e sistematizada. Isso reforça a importância do encaminhamento de todas as gestantes diabéticas para a avaliação por um cardiologista fetal ou obstetra e ultrassonografista com experiência em avaliação da anatomia e função cardíacas.

A menor frequência de diagnóstico de cardiopatias estruturais a partir da 26^a semana pode se dever ao fato da maior dificuldade na aquisição de imagem ecocardiográfica nas idades gestacionais mais avançadas nas mulheres com DM, devido ao excesso de tecido adiposo abdominal e, portanto, com menor acurácia na detecção dos defeitos estruturais do coração fetal. A prevalência de miocardiopatia hipertrófica com as medidas indexadas à idade gestacional, foi semelhante ao relatado por Nicoloso *et al* em 2005. A porcentagem de cardiopatia estrutural associada à miocardiopatia hipertrófica (16,6%), entretanto foi maior que o relato desse mesmo autor (2,8%). Este fato deveu-se provavelmente ao tamanho da amostra analisada neste trabalho, se comparada aos 2897 fetos avaliados no estudo de Nicoloso *et al*.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as prevalências de miocardiopatia hipertrófica entre os pacientes estratificados por diferentes idades gestacionais. Isso provavelmente ocorreu devido à dificuldade da análise comparativa, uma vez que, de acordo com os métodos utilizados, cada paciente foi avaliado pontualmente com o primeiro exame Dopplerecocardiográfico e não seriadamente.

Por meio da estratificação dos pacientes em grupos de acordo com as faixas de idade gestacional e avaliando-se a média das medidas de espessura do septo interventricular, parede posterior de ventrículo esquerdo e parede anterior de ventrículo direito observou-se aumento da espessura das medidas proporcional ao avanço da gestação e ao crescimento fetal. O último grupo de 32 a 36 semanas apresentou uma média da espessura do septo interventricular menor que o grupo anterior, provavelmente devido à inclusão de apenas dois pacientes na análise. Estes resultados mostraram que as medidas dos três segmentos avaliados estavam aumentadas de acordo com o valor de referência para cada

idade gestacional (Drose 2001, ST John Sutton *et al* 1984) e estão em acordo com a alta prevalência de miocardiopatia hipertrófica registrada de 44,0%, dados que se assemelham aos valores encontrados por Gandhi *et al* em 1995 na análise de 23 fetos de gestantes com DM.

A avaliação das repercussões clínicas da cardiopatia no feto mostra que dos seis fetos com hidropisia, três apresentavam também miocardiopatia hipertrófica e todos os três com cardiomegalia também apresentavam miocardiopatia hipertrófica, refletindo a gravidade do acometimento. Este achado é concordante com o relato dos trabalhos que mostram que essa cardiopatia leva à redução do débito cardíaco já que o aumento de tamanho das células do miocárdio pode levar à rigidez da parede ventricular e diminuição da complacência ventricular (Becerra *et al*, 1990; Zielinsky *et al* 2003; Zielinsky *et al* 2004; Mehta & Hussain 2003). Como resultado destas alterações pode ocorrer aumento das câmaras cardíacas e derrame pericárdico, além de outros graus de hidropisia.

Na análise da frequência de cardiopatias funcionais em cada grupo de pacientes de acordo com a faixa de idade gestacional, nota-se uma alta frequência desses distúrbios no grupo com menos de 24 semanas, ao contrário do que é esperado pelos relatos da literatura. Este fato pode ser justificado pela avaliação pontual de cada paciente e pela inclusão na pesquisa apenas do primeiro exame, sem um acompanhamento Dopplerecardiográfico evolutivo, o que dificulta a comparação entre diferentes pacientes com diferentes idades gestacionais. O mal controle glicêmico prévio das gestantes também explica a alta frequência de cardiopatias neste grupo.

Idealmente, os pacientes com análise estrutural normal na primeira avaliação devem retornar após 26 semanas para reavaliação de malformações funcionais.

O presente estudo apresenta as limitações de um estudo retrospectivo, com amostra de conveniência e sem análise longitudinal no decorrer da gestação. A análise da avaliação dos pacientes de uma maneira geral ficou prejudicada pela falha no registro das informações no banco de dados, como ocorre nos estudos

retrospectivos. Desta forma, não foi possível obter, por meio das ferramentas utilizadas, — banco de dados de ecocardiografia do Centro de Medicina Fetal e da Divisão de Cardiologia Pediátrica Fetal do Hospital das Clínicas — UFMG —, todas as informações necessárias para uma análise completa, considerando-se ainda sujeito a falhas na avaliação final, por não terem sido acessados os prontuários médicos dos pacientes.

Finalmente a autora propõe um novo protocolo assistencial com ampliação do registro de dados para investigação e atendimento das gestantes diabéticas e seus conceptos (APÊNDICE II). Este tem como propósito a otimização do registro das informações para análises futuras do perfil e tendências de evolução, além de proporcionar subsídios para o acompanhamento pré natal e após o nascimento, esperando que os resultados possam contribuir para a melhoria da assistência à saúde da população investigada.

IX CONCLUSÕES

- As prevalências de cardiopatias estruturais (16,0%) e/ou funcionais (44,0%) na população analisada foram elevadas e reforçam a necessidade de avaliação Dopplerecardiográfica em fetos de gestantes diabéticas, independente do controle glicêmico.
- A média da idade gestacional de 26,9 semanas é tardia em relação ao ideal para início da avaliação dessas gestantes, quando o objetivo envolve o diagnóstico das cardiopatias estruturas além dos distúrbios funcionais, principalmente a miocardiopatia hipertrófica. Devido ao risco aumentado de cardiopatias estrutural nesses fetos, as gestantes diabéticas devem ser encaminhadas mais precocemente, em torno da 18^a semana para exame transabdominal e a partir da 12^a semanas para o ecocardiograma vaginal. Os pacientes com alterações detectadas devem ser reavaliados periodicamente para acompanhamento evolutivo da cardiopatia e programação de abordagem pré-natal, perinatal e pós-natal. Os pacientes com exames iniciais normais também devem retornar para reavaliação de malformações funcionais. Nas gestantes que utilizarem insulina esta avaliação também necessita de acompanhamento freqüente devido à maior prevalência de miocardiopatia hipertrófica nesses pacientes.
- Registrou-se elevada prevalência de miocardiopatia hipertrófica entre os fetos de mães diabéticas e a maior prevalência de hipertrofia septal foi relacionada com a gravidade do diabetes materno.
- Nesta pesquisa não ocorreu variação de prevalência de miocardiopatia com a estratificação das idades gestacionais.
- A frequência de diagnóstico das cardiopatias estruturais nos fetos foi mais elevada nas gestantes com idade gestacional menos avançada, relacionando-se, provavelmente, com a aquisição de imagens ecocardiográficas mais adequadas para análise.

- O estudo mostra a necessidade de otimizar o registro de dados na Unidade de Ecocardiografia Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG, com a proposta de implantação de novo protocolo para a gestante diabética.
- Novos estudos prospectivos e com avaliação seriada das gestantes diabéticas e seus conceptos são necessários para determinação dos mecanismos etiopatogênicos no desenvolvimento de cardiopatias fetais e o papel do controle do diabetes gestacional na prevenção desses distúrbios fetais.

Referências bibliográficas

- Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14:432-42.
- Allan L. Indications for fetal echocardiography. In: Allan L. Hornberger L. Sharland G. Textbook of fetal cardiology. London: Greenwich Medical Media; 2000. p 47 – 54.
- Amorim LFP, Pires CAB, Lana AM, *et al.* Presentation of congenital heart disease at birth: analysis of 29.770 newborn infants. *J Pediatr.* 2008;84(1):83-90.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics.* 1990;85:1-9.
- Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, *et al.* Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com diabetes mellitus. *RBGO.* 1998; 20(5):237-243.
- Burn J, Brennan P, Little J, *et al.* Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet.* 1998;351:311-16.
- Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, *et al.* Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart.* 2002; 88: 387 - 391.
- Cedergren MI, Selbing AJ, Källén BAJ. Risk factors for cardiovascular malformation – a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28(1):12-7.
- Chaudhari M, Brodli M, Hasan A. Hypertrophic cardiomyopathy and transposition of great arteries associated with maternal diabetes and presumed gestacional diabetes. *Acta Paediatrica.* 2008; 97:1755-57.

- Cordero L, Landon MB. Infant of the diabetic mother. *Clin Perinatol.* 1995; 20: 635 – 48.
- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, *et al.* Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:237.e1-237.e9.
- Corringan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol.* 2009;85:523-30.
- Drose, JA. Mapeamento: Indicações e técnica. In: Drose JA. Ecocardiografia fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2001. p 13 - 53.
- Frajndlich R. Fisiologia da circulação fetal. In: Zielinsky P. Cardiologia Fetal – Ciência e prática. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2006. p.13 - 20.
- Gandhi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obst Gynecol.* 1995; 173(n4): 1132-6.
- Gill HK, Splitt M, Sharland GK, *et al.* Patterns of recurrence of congenital heart disease. An analysis of 6.640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *JACC.* 2003; 42(5):923-9.
- Hagemann LL. Epidemiologia pré-natal das cardiopatias congênitas. In: Zielinsky P. Cardiologia Fetal – Ciência e prática. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2006. p 1 – 11.
- Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24: 222-35.
- Hilvers PS, Rhodes LA, Gustafson RA, Castillo W. Tricuspid atresia and tetralogy of Fallot in an infant of a diabetic mother. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30:382-84.

- Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart*. 2006; 92: 1019-21.
- Huerta MV, López AA, Santos SA, *et al*. Cardiopulmonary adaptation in large for gestational age infants of diabetic and nondiabetic mothers. *Acta Paediatrica*. 2007; 200/96: 1303 – 7.
- Lisowski LA, Verheijnen PM, Copel JA, *et al*. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Herz*. 2010; 35: 19 – 26.
- Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, *et al*. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 2006: doi:10.1136/bmj.38856.692986.AE
- Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105:661-6.
- Mattos SS. Fisiologia da circulação fetal. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(3):205-7.
- Mattos SS. Evolução da cardiologia fetal. In: Mattos SS. O coração fetal. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 1999. p 3- 15.
- Mehta A, Hussain K. Transient hiperinsulinism associated with macrossomia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, hepatomegaly and nephromegaly. *Arch Dis Child*. 2003; 88:822-4.
- Meyer-Wittkopf M, Simpson M, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:8-10.

- Molsted-Pedersen LM, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital Malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet*. 1964; 1:1124-6.
- Morgan SC, Relaix F, Sandell LL, Loeken MR. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol*. 2008;82:453-63.
- Mota CCC, Zielinsky P, Mota JAC. Ecocardiografia fetal. In Alves Filho N, Trindade Filho O. *Clínica de Perinatologia*. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica LTDA; 2002; 2(2): 217-27.
- Nicoloso HL, Oliveira V, Zanettini J, et al. Prevalência de hipertrofia miocárdica e cardiopatias estruturais em fetos de mães diabéticas: uma coorte histórica de 2594 casos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 85(IV).
- Pinter E, Reece EA, Leranath CZ. Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia. An ultrastructural analysis of the yolk sac differentiation associated with embryopathy in rat conceptuses under hyperglycemic conditions. *Teratology*. 1986; 33:363-72.
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 1: A study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003; 24:195-221.
- Preto JLCS. Ecocardiograma fetal. *Rev Médica HSVP*. 2001; 11(28): 20-2.
- Reis ZSN, Miranda APB, Rezende CAL, et al. Rastreamento de cardiopatias congênitas associadas ao diabetes mellitus por meio da concentração plasmática materna de frutossamina. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(2):66-71.

- Roest PAM, Ieperen L, Vis S, *et al.* Exposure of neural crest cells to elevated glucose leads to congenital heart defects, an effect that can be prevented by n-acetylcysteine. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol.* 2007; 79:231-5.
- Roest PAM, Molin DGM, Schalkwijk CG, *et al.* Specific local cardiovascular changes of N-(carboxymethyl)lysine, vascular endothelial growth factor, and smad2 in the developing embryos coincide with maternal diabetes-induced congenital heart defects. *Diabetes.* 2009; 58:1222-8.
- Romanini C, Rizzo G, Arduini D. Cardiac function in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers. In: Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Fetal cardiac function. Manchester: The Parthenon publishing group LTD; 1995.p109-18.
- Rowland TW, Hubbell JP, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J. Pediatr.*1973; 83:815-20.
- Saint John Sutton MG, Gewitz MH, Shah B *et al.* Quantitative assessment of growth and function of the cardiac chambers in the normal human fetus: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation.* 1984; 69(n4): 645 -54.
- Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Sekarski N *et al.* Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Euro Heart J.* 2007; 28: 1319–25.
- Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, *et al.* Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e as associações com hipersinulismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(6):389-94.
- Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, *et al.* Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq. Bras Cardiol.* 2004;83(1):45-50.

- Zielinsky P. Ecocardiografia fetal. In: Zielinsky P. *Cardiologia Fetal – Ciência e prática*. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2006. p 21- 34.
- Zielinsky P, Piccoli Jr AL, Teixeira L, *et al*. Pulsatilidade venosa pulmonar em fetos de mães diabéticas. Estudo Doppler-ecocardiográfico pré-natal. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(6)600-3.
- Zielinsky P, Satler F, Luchese S, *et al*. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(6): 473-5.

APÊNDICE I

PROTOCOLO DE PESQUISA

TÍTULO: Prevalência de cardiopatias estruturais e funcionais em fetos de mães diabéticas

PROTOCOLO NÚMERO:-----

DADOS MATERNOS

Nome _____ Registro HC _____

Data de nascimento ___/___/_____

Idade _____ anos ign.

Paridade materna G__ P__ A__ ign.

Gravidade do diabetes

Uso de insulina sim não ign

DADOS FAMILIARES

História familiar de cardiopatia sim não ign

História familiar de síndromes sim não ign

História familiar de malformações extracardíacas sim não ign

DADOS FETAIS

Cardiopatia funcional _____

Cardiopatia estrutural: _____

isolada associada simples isolada complexa

componente de síndromes genéticas _____

associada a outra(s) malformação (ões) extracardíacas _____

Síndromes genéticas associadas _____

Dopplerecardiograma _____

Medidas das câmaras cardíacas ao Dopplercardiograma

Espessura parede anterior VD ___ Espessura da parede posterior de VE ___ Espessura SIV ___

Descrição da ultrasonografia fetal _____

Idade gestacional ao diagnóstico _____ semanas ign

Repercussão fetal Hidropisia cardiomegalia ign

Cariótipo _____

APÊNDICE II

Proposta de protocolo para acompanhamento da gestante com diabetes mellitus e seu conceito

Nome da gestante _____

Registro HC _____

Endereço _____

Telefone _____

Data de nascimento ___/___/_____

DADOS MATERNOS

Idade Materna _____ anos ignorado.

Paridade prévia G__ P__ A__ ignorado

Malformação fetal anterior sim não ignorado Qual: _____

Data da última menstruação ___/___/___ ignorado

Data provável do parto ___/___/___ ignorado

Tipo diabetes DM tipo 1 DM tipo 2 DM gestacional ignorado

Idade materna ao diagnóstico do diabetes mellitus _____ anos

Classificação do diabetes

Grave Moderado Leve ignorado

Lesão em órgão alvo sim não ignorado

Uso de medicamentos sim não ignorado Qual

Bom controle glicêmico sim não ignorado

Valor da glicemia de jejum na primeira consulta _____ Data ___/___/___

Próximas coletas

Valor _____ Data ___/___/___

Valor _____ Data ___/___/___

Valor _____ Data ___/___/___

Valor _____ Data ___/___/___

Valor de glicohemoglobina na primeira consulta _____ Data ___/___/___

Próximas coletas

Valor _____ Data ___/___/___

Valor _____ Data __/__/__

Valor _____ Data __/__/__

Valor _____ Data __/__/__

Valor de frutossamina na primeira consulta _____ Data __/__/__

Próximas coletas

Valor _____ Data __/__/__

Valor _____ Data __/__/__

Valor _____ Data __/__/__

Valor _____ Data __/__/__

DADOS FETAIS

Dados do pré-natal

História familiar de cardiopatia sim não ignorado

História familiar de síndromes sim não ignorado

Crescimento fetal FIG AIG GIG ignorado

Cariótipo _____

Malformação sistêmica associada sim não ignorado

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

	Data __/__/__	Data __/__/__	Data __/__/__	Data __/__/__
Idade gestacional				
Diâmetro átrio direito				
Diâmetro do átrio esquerdo				
Relação E/A valva tricúspide				
Relação E/A valva mitral				
Espessura parede anterior VD				
Espessura da parede posterior de VE				
Espessura SIV diástole				
Diâmetro VE em sístole				

Diâmetro VE em diástole				
Diâmetro VD em sístole				
Diâmetro VD em diástole				
Fração ejeção VE				
Área cardíaca				
Área torácica				
Ritmo cardíaco				
Frequência atrial				
Frequência ventricular				

Cardiopatia funcional

Cardiopatia estrutural: isolada associada simples isolada complexa
 componente de síndromes genéticas

associada a malformação (ões) extracardíacas

associada a outra(s) alteração(ões)/ malformação (ões) sistêmicas

Repercussão

a Insuficiência cardíaca congestiv

- hidropisia (grau ____)
- Derrame pericárdico
- Derrame pleural
- Ascite
- Edema de couro cabeludo

Repercussões hemodinâmicas :

- Regurgitação tricúspide
- Fluxo reverso em veias sistêmicas

Outras _____

Descrição da ultrassonografia fetal

Evolução pré-natal Desaparecimento da lesão Piora clínica Óbito intra-útero

Descrição do Dopplerecardiograma pré-natal:

Dados peri-natais

Tipo de parto Vaginal Cesárea

Nascido vivo Natimorto Neomorto

Gênero: Feminino Masculino Ignorado

Apgar 1º minuto _____ 5º minuto _____

Peso de nascimento _____ g Estatura _____ cm Perímetro cefálico _____ cm

Idade Gestacional _____ semanas ignorado

Classificação PIG AIG GIG

Dados pós-natais

Repercussão clínica no período neonatal

Comorbidades _____

Descrição do Dopplerecardiograma pós-natal

Descrição dos dados de necropsia

Diagnóstico final da cardiopatia

CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
PARECER nº 07/2010

PROJETO:

PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS ESTRUTURAIIS E FUNCIONAIIS EM FETOS
DE MÃES DIABÉTICAS

Interessadas:

Profa. Cleonice de Carvalho Mota

Juliana Pires Veloso

Justificativa da pesquisa

O diabetes mellitus materno pode afetar a estrutura e função do coração do feto em desenvolvimento e as doenças são classificadas como estruturais ou funcionais. Além da hiperglicemia, taxas elevadas de beta-hidroxibutirato, hipercetonemia, hipoglicemias graves, hipóxia e aumento de radicais livres no tecido embrionário parecem contribuir para as lesões fetais causadas pelo diabetes materno.

Objetivos

O estudo tem como objetivo investigar a prevalência de cardiopatias funcionais e estruturais em fetos de mães diabéticas, encaminhadas à Unidade de Ecocardiografia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas – UFMG e o tipo de repercussão da doença materna no coração fetal.

Métodos

Pesquisa de modelo observacional e retrospectivo e inclui gestantes diabéticas e seus filhos atendidos no Centro de Medicina Fetal e Divisão de Cardiologia Pediátrica Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2003 a 2010.

Os dados relativos à mãe-filho serão colhidos segundo protocolo estabelecido no Centro de Medicina fetal e Divisão de Cardiologia Pediátrica Fetal, sendo incluídos todos os fetos de gestantes diabéticas, encaminhadas ao Serviço de Ecocardiografia Fetal do HC.

A coleta de dados maternos e fetais será registrada em protocolo específico descrito como Anexo 1 que não foi incluído.

As variáveis maternas incluídas são: idade, número de gestações, partos, abortos, tipo do diabetes, classificação, controle glicêmico, uso de medicamentos, lesão em órgãos alvo como rins, coração e olhos

Variáveis fetais: dados pré-natais, diagnóstico da cardiopatia, evolução pré-natal, idade gestacional ao diagnóstico. Dados Peri-natais, tipo de parto, idade gestacional, classificação do peso. Dados pós-natais, repercussão clínica no período neonatal, comorbidades.

Os dados serão transferidos para o programa Epiinfo para análise.

Não será solicitado TCLE por se tratar de estudo observacional e retrospectivo com informações de pacientes oriundos de todo o estado, cujo atendimento ocorreu de forma temporária durante a gestação para o diagnóstico da cardiopatia fetal.

Não há riscos para os pacientes.

As referências citadas nas páginas 5 a 6 devem ser revistas de acordo com a padronização.

Mérito

O projeto está adequado e vai permitir avaliar a prevalência das alterações cardiológicas de fetos de mães diabéticas.

O estudo não oferece riscos para as gestantes, sendo que o conhecimento das alterações cardiológicas fetais permite avaliar a melhor via do parto, a necessidade de antecipação deste e cuidados especiais para a gestante.

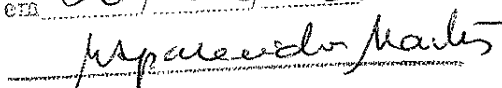
Não há financiamento para a realização da pesquisa.

Os resultados serão publicados e apresentados em eventos científicos.

Desta forma recomendo a aprovação do estudo

O relator

Aprovo o parecer do relator
em 26/02/2010



Profa. Maria Aparecida Martins
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0266.0.203.000-10

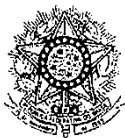
**Interessado(a): Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de agosto de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Prevalência de cardiopatias estruturais e funcionais em fetos de mães diabéticas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 - FAX: (31) 3409.9640
epga@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA de **JULIANA PIRES VELOSO** nº de registro 2008656513. No dia **sete de dezembro de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS”**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Cardiologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota/Orientadora

Instituição: UFMG

Indicação: Aprovado

Dra. Ana Paula Brum Miranda

Instituição: HC/UFMG

Indicação: Aprovado

Dra. Maria da Glória Cruvinel Horta

Instituição: SCM/MG

Indicação: Aprovado

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovado
recebendo a nota final de 100 pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2011.

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota/Orientadora

Dra. Ana Paula Brum Miranda

Dra. Maria da Glória Cruvinel Horta

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota/ Coordenadora

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota
Coordenadora do Curso de
Especialização em Cardiologia Pediátrica
Faculdade de Medicina - UFMG

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação