

CRISTIANE NOGUEIRA BINOTTO

**ANÁLISE COMPARATIVA DA CIRCULAÇÃO FETAL E TRANSICIONAL
PELO DOPPLER ECOCARDIOGRAMA EM FETOS E RECÉM-NASCIDOS
DE GESTANTES DIABÉTICAS E GESTANTES NÃO-DIABÉTICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Cardiologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague

CURITIBA

2007

*Aos meus pais, João e Cléia.
A família é o alicerce que nos mantém
Fortes, seguros e realizados.
É o porto seguro dos momentos difíceis.*

*Ao meu filho Rafael
A realização está na continuidade da essência da vida
O amor que nos complementa todos os dias.*

Obrigada por existirem e serem tão especiais.

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta tese não seria possível sem o apoio, a colaboração e o incentivo de diversas pessoas e algumas instituições.

Ao Prof. Dr. Nelson Itiro Miyague, orientador desta tese, a quem devo, primordialmente, a conclusão desta tese. Seu apoio e incentivo foram fundamentais. Que na sua grandiosidade de mestre e educador, continue sempre os seus ensinamentos, com este espírito humano, amigo e sincero. O meu sincero obrigado.

Aos professores, médicos, enfermeiros, médicos residentes, mestrandos, doutorandos e funcionários do Departamento de Pediatria da UFPR, pela contribuição na formação profissional.

Aos médicos e residentes da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas da UFPR, em especial à Prof.^a Dr.^a Regina Cavalcanti Vieira e Dr.^a Ana Lúcia Sarquis, pelo auxílio na busca de gestantes e pelo incentivo.

Ao Departamento de Obstetrícia da UFPR, que possibilitou o acompanhamento de gestantes do ambulatório de alto risco (gestantes diabéticas), em especial, às médicas Dr.^a Regiane Ferlin e Dr.^a Márcia Valéria Landal, pela indicação de gestantes normais para desfecho da tese.

Ao Departamento de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da UFPR, às secretárias: Ana Cristine Russo Ramos, Valquíria Dambroski, Terezinha Alves Teixeira, Terezinha do Rocio Lima, Maria Aparecida da Silva, Jomara C. Vieira Rocha, que muito contribuíram no agendamento das gestantes incluídas neste estudo, e em especial, ao Prof. Dr. Admar Moraes de Souza, Chefe do Departamento que permitiu a realização do estudo no seu Departamento.

Em especial, a todas as gestantes diabéticas e não-diabéticas, que participaram deste estudo e muito contribuíram.

À Dr.^a Lúcia Pellanda, pela amizade, pelo incentivo e apoio na elaboração da tese e do artigo.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela oportunidade de realização deste estudo.

À Prefeitura Municipal de Curitiba, que, com o Programa "Mãe Curitibana", abriu as portas para a investigação das gestantes diabéticas, alvo deste estudo.

Em especial ao Dr. Edvin Javier Boza Jimenez, que incentivou e possibilitou este estudo e à enfermeira Patrícia Mauer Berg Moresco, Chefe da Unidade de Saúde Mãe Curitibana, que muito me apoiou.

À Professora Márcia Olandoski, no auxílio na análise estatística.

À Dr.^a Mari Julianne Medeiros Cavalcanti, pelo auxílio e pela correção gramatical desta tese.

Aos médicos, colegas, médicos residentes e funcionários da Cardiologia do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, pelo incentivo, apoio e substituição nas correções finais.

A todos meus verdadeiros amigos, que souberam compreender minha ausência em muitas ocasiões, incentivaram e colaboraram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho. Saibam que a amizade não tem preço, e vocês são muito especiais na minha vida.

À minha família, que sempre esteve presente, que me incentivou e acompanhou todo o período de realização deste trabalho e todos os outros momentos da minha vida.

Ao meu Filho Rafael Binotto Bauer, que soube compreender, apesar da sua tenra idade, os momentos difíceis, os momentos de ausência, o nervosismo nos momentos finais, sempre com um gesto de carinho e amor. Você representa o tudo, o passado, o presente e o futuro.

Aos meus avós, *in memória*, que com certeza, estão contentes com mais esta etapa vencida.

A todos os outros que participaram direta e indiretamente para a realização desta tese.

A Deus, que guia todos os meus dias, minhas palavras e minha vida.

A todos, meu sincero agradecimento.

*Quanto mais alto
O homem colocar
A sua meta,
Mais crescerá*

(Frederich Von Schiller)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	7
1.1.1 Objetivo Geral	7
1.1.2 Objetivos Específicos	7
2 REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 DESENVOLVIMENTO FETAL	8
2.2 MATURAÇÃO MIOCÁRDICA	9
2.3 FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO FETAL	12
2.4 CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL	14
2.5 FUNÇÃO MIOCÁRDICA	15
2.5.1 Função Sistólica	16
2.5.2 Função Diastólica	17
2.6 FUNÇÃO CARDÍACA GLOBAL	20
2.7 DIABETES MELITO	20
2.8 APARELHO CARDIOVASCULAR NOS FILHOS DE GESTANTES DIABÉTICAS	23
3 PACIENTES E MÉTODOS	27
3.1 DELINEAMENTO	27
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	27
3.2.1 Programa "Mãe Curitibana"	27
3.3 AMOSTRA	29
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.6 LOGÍSTICA	30
3.7 TÉCNICA DE EXAME E APARELHO	31

3.8	VARIÁVEIS ANALISADAS	32
3.8.1	Valva Mitral	32
3.8.2	Valva Aórtica.....	33
3.8.3	Doppler Tecidual.....	34
3.8.4	Índice de Performance Miocárdico	35
3.8.5	Débito Cardíaco.....	36
3.9	ASPECTOS ÉTICOS	36
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4	RESULTADOS	38
4.1	RESULTADOS DEMOGRÁFICOS	38
4.2	ANÁLISE INTERGRUPOS.....	40
4.2.1	Frequência Cardíaca	40
4.2.2	Fluxo Mitral	41
4.2.3	Doppler Tecidual.....	43
4.2.4	Índice de Performance Miocárdica	45
4.2.5	Débito Cardíaco.....	46
4.3	ANÁLISE EVOLUTIVA INTRAGRUPO	47
4.3.1	Fluxo Mitral	47
4.3.2	Doppler Tecidual.....	49
4.3.3	Índice de Performance Miocárdica	51
4.3.4	Débito Cardíaco.....	51
5	DISCUSSÃO	53
5.1	LIMITAÇÕES DO TRABALHO	63
6	CONCLUSÕES	65
6.1	CONCLUSÃO GERAL	65
6.2	CONCLUSÕES ESPECÍFICAS	65
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO	74
	ANEXO 2 - ORIENTAÇÃO DIETÉTICA	77
	ANEXO 3 - PRODUÇÃO ACADÊMICA	80

LISTA DE TABELAS

1	DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	40
2	DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DAS VELOCIDADES DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	41
3	DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DAS VELOCIDADES MIOCÁRDICAS DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	43
4	DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	45
5	DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO DÉBITO CARDÍACO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	46

LISTA DE FIGURAS

1	DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO FLUXO NA VALVA MITRAL	33
2	DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO FLUXO NA VALVA AÓRTICA	34
3	DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO DOPPLER TECIDUAL	35
4	DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA	36
5	DEMONSTRAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL NO MOMENTO DO EXAME E AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)	38
6	DISTRIBUIÇÃO DE TODOS PACIENTES, SEGUNDO O SEXO	39
7	DEMONSTRAÇÃO DO PESO AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)	39
8	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO GRUPO DIABETES E CONTROLES NOS PERÍODOS ESTUDADOS	40
9	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA E DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	41
10	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA A DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	42
11	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA RELAÇÃO E/A DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	42
12	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA E' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	44
13	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	44
14	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA RELAÇÃO E'/A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	45
15	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	46
16	DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO DÉBITO CARDÍACO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS	47
17	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DAS ONDAS E e A DO FLUXO MITRAL (MÉDIAS E DP)	48

18	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA APROXIMAÇÃO DAS ONDAS E e A DO FLUXO MITRAL (MÉDIAS E DP).....	48
19	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA RELAÇÃO E/A DO FLUXO DA VALVA MITRAL DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE.....	49
20	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DAS ONDAS E' e A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)	50
21	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA RELAÇÃO E'/A' DO DOPPLER TECIDUAL DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP).	50
22	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE	51
23	DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DO DÉBITO CARDÍACO DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE - enzima angiotensina convertase

bpm - Batimentos por minuto

cm/s - Centímetros por segundo

ml/min - Mililitros por minuto

pO_2 - Pressão Parcial de Oxigênio

UFPR - Universidade Federal do Paraná

RESUMO

Introdução: O ecocardiograma tem sido usado como exame não-invasivo no diagnóstico de alterações morfológicas e funcionais cardíacas fetais e neonatais. As modificações que ocorrem do período transicional, do fetal para o neonatal, são pouco descritas na literatura. A adaptação da função cardíaca em filhos de gestantes diabéticas provavelmente se faz de maneira diversa de filhos de gestantes não-diabéticas, em decorrência das alterações miocárdicas já descritas na literatura. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi comparar a função cardíaca entre fetos de gestantes diabéticas compensadas e gestantes não-diabéticas do período fetal para o período neonatal. **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte de 32 fetos e neonatos por meio de Doppler-ecocardiograma do terceiro trimestre de gestação até um mês de vida. Foram avaliados vinte fetos de gestantes diabéticas compensadas, 13 diabetes tipo I e 7 diabetes gestacional, e doze gestantes não-diabéticas. As gestantes foram selecionadas do ambulatório de Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR, entre primeiro de novembro de 2004 e 31 de dezembro de 2006. Foram incluídas gestantes no terceiro trimestre de gestação com diabetes compensada e sem outras doenças maternas ou fetais. Excluídos fetos com cardiopatia ou doença cromossômica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do referido hospital e assinado consentimento informado de cada gestante. O exame ecocardiográfico foi realizado no período fetal, com 24 horas, sete dias e 30 dias de vida, com aparelho En Visor[®]. As variáveis analisadas foram o fluxo da valva mitral, o Doppler tecidual da região basal do septo interventricular, o índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco. Foram realizadas três medidas seqüenciais pelo mesmo observador e utilizada a média para análise. Foram comparadas as variáveis intergrupos e intragrupo evolutivamente, com nível de significância de 5%. **Resultados:** A idade gestacional média no momento do exame foi de $32,75 \pm 2,02$ semanas no grupo diabetes e $34,83 \pm 1,33$ semanas no grupo controle ($p < 0,01$). O peso médio foi de $3.406,00 \pm 533,66$ gramas no grupo diabetes e $2.981,25 \pm 478,68$ gramas no grupo controle. A média do septo interventricular durante o período fetal foi de $0,31 \pm 0,01$ mm no grupo diabetes e $0,35 \pm 0,01$ mm no grupo controle ($p < 0,05$). No estudo comparativo entre os dois grupos não se observou diferença significativa nas variáveis estudadas, com exceção do débito cardíaco com 30 dias de vida, que foi maior no grupo diabetes ($p < 0,05$). Na análise evolutiva, as alterações significativas na relação E/A no grupo diabetes foram registradas com 30 dias e com sete dias de vida no grupo controle ($p < 0,01$). O Doppler tecidual mostrou diferenças com sete dias de vida na onda E' e com 24 horas de vida na onda A' no grupo diabetes, mas a relação E'/A' modificou-se com 30 dias de vida nos dois grupos ($p < 0,02$). O índice de performance miocárdica modificou-se com 30 dias de vida no grupo diabetes e com 24 horas no grupo controle ($p < 0,02$). O débito cardíaco alterou com 24 horas de vida nos dois grupos. **Conclusão:** O estudo mostrou que a maturidade miocárdica em filhos de gestantes diabéticas compensadas é similar à daqueles de gestantes não-diabéticas, sugerindo que as diferenças indicam antes um processo circulatório adaptativo do que mudanças na função miocárdica.

Palavras-chave: gestantes diabéticas, Doppler ecocardiograma, disfunção diastólica.

ABSTRACT

Introduction: Doppler echocardiography has been used as a noninvasive method for the assessment of fetal and neonatal heart morphology and function alterations. However, the changes that occur during the transition from the fetal to the neonatal circulation have been little discussed in the literature. Cardiac function adaptive on fetuses of diabetic mothers probably was different from fetuses of non diabetic mothers, because the cardiac modifications described on literature. **Objective:** The objective of the present study was to compare the evolution of cardiac function between fetuses of mothers with compensated diabetes and fetuses of non diabetic mothers from the fetal period to neonatal period. **Patients and Methods:** A cohort of 32 fetuses and neonates was studied by Doppler echocardiography from the third trimester of gestation to the end of the first month of life. Twenty children were from mothers with compensated diabetes, thirteen showed diabetes I, seven had gestational diabetes and 12 were from non diabetic mothers (control group). The pregnant women were from the Obstetric Department of the Federal University of Paraná, between November 1, 2004 and December 31, 2006. All patients on the third-quarter of gestation with compensated diabetes and without others associated maternal and fetal diseases were included. Fetuses with cardiac and systemic congenital and chromosome diseases were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital and written informed consent was obtained for each mother. The echocardiography exams were carried out sequentially during the fetal period, 24h, 7 days and 30 days of life, with En Visor[®] equipment. The following variables analyzed were mitral flow, tissue Doppler E' and A' waves measured in the basal region of the interventricular septum, myocardium performance index of the left ventricle and cardiac output. Three sequential measurements were performed by the same examiner and the average of these values was used for analysis. The variables were compared inter-groups and intra-groups and the evolution time. Were considered to be significant $p < 0,05$. **Results:** The average gestational age on the study was $32,75 \pm 2,02$ weeks in the diabetic group and $34,83 \pm 1,33$ weeks in the control group ($p < 0,01$), all of them at the third quarter of gestation. The average birth weight was $3.406,00 \pm 533,66$ grams in the diabetic group and $2.981,25 \pm 478,68$ grams in the control group. The average interventricular septum thickness during the fetal period was $0,31 \pm 0,01$ mm in fetuses of diabetic mothers and $0,35 \pm 0,01$ mm in control fetuses ($p < 0,05$). Comparison between the two groups showed no significant difference at the variables studied, excepted was the cardiac output with 30 days of life ($p < 0,05$). Evaluative analysis revealed significant alterations in the mitral E/A ratio with 30 days in the diabetic group, and 7 days in the control group ($p < 0,01$). Tissue Doppler E' wave showed changes with 7 days and A' wave with 24 hours in the diabetic group, but E'/A' change with 30 days in the two groups ($p < 0,02$). The Tei index change with 30 days of life in the diabetic group and with 24 hours in the control group ($p < 0,02$). The cardiac output changed with 24 hours in the two groups. **Conclusion:** The present study shows a similar myocardial maturity in infants of compensated diabetic mothers and non diabetic mothers, suggested that this difference may only indicate and adaptive circulatory process rather than changes on the myocardial function.

Key-words: diabetic mothers, Doppler echocardiogram, diastolic dysfunction.

1 INTRODUÇÃO

O Doppler-ecocardiograma fetal tem sido usado como exame não-invasivo na avaliação funcional e anatômica do coração fetal.

Trabalhos sobre as alterações cardíacas em fetos de gestantes diabéticas e gestantes não-diabéticas são comuns na literatura (REECE e HOBBS, 1986; GANDHI, ZHANG e MAIDMAN, 1995; WEINER et al., 1997; MACKLON, HOP e WLADIMIROFF, 1998; ZIELINSKY, 2002). No entanto, as modificações e repercussões durante a circulação transicional têm sido pouco estudadas.

O relaxamento ativo e passivo, a complacência ventricular, a resistência vascular sistêmica e pulmonar e o volume de enchimento ventricular alteram-se rapidamente após o nascimento (HARADA et al., 1994). Modificações perinatais nas proteínas reguladoras da excitação-contração, nos receptores do sarcolema, nos hormônios e nos outros fatores circulatórios podem influenciar na função cardíaca sistólica e diastólica (SUTTON et al., 1991; COLAN et al., 1992; HARADA et al., 1994; FISHER, 1998). A função diastólica interfere para a melhora na função sistólica e ambas estão relacionadas a crescentes alterações na concentração celular de cálcio.

Anomalias cardíacas e miocardiopatia hipertrófica são três vezes mais freqüentes nos fetos de gestantes diabéticas. Observa-se também que 40% de todos os óbitos neonatais entre filhos de gestantes diabéticas estão relacionados a malformações congênitas, principalmente cardíacas (REECE e HOBBS, 1986; GLADMAN et al., 1997; SMITH et al., 1997; ABU-SULAIMAN e SUBAIH, 2004).

Existe um consenso de que o desenvolvimento da miocardiopatia hipertrófica, da macrossomia e da hipoglicemia neonatal está relacionada ao não adequado controle do diabetes materno (HAGEMANN e ZIELINSKY, 1996). Acredita-se que a miocardiopatia hipertrófica seja uma resposta à hiperinsulinemia fetal, devido à hiperplasia e hipertrofia das células miocárdicas, secundárias ao aumento da síntese de proteínas e gorduras, independente da quantidade do depósito de glicogênio (BREITWESER et al., 1980). A hipertrofia miocárdica pode ocorrer mesmo com controle adequado da glicemia,

pela presença aumentada de receptores de insulina no coração fetal (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1992).

Nesses filhos de gestantes diabéticas ocorre um aumento no tamanho do coração, nas espessuras das paredes septal e lateral do ventrículo esquerdo, o que pode desencadear alterações na função miocárdica e hipercontratilidade do ventrículo direito (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991 e 1992; GANDHI, ZHANG e MAIDMAN, 1995). Há uma desorganização das miofibrilas, similar à cardiomiopatia hipertrófica de adultos, porém com evolução mais benigna (GUTGESELL et al., 1976; MACKLON, HOP e WLADIMIROFF, 1998).

Weber, Botti e Baylen, em 1994, no entanto, demonstraram que o adequado controle da glicemia resulta em peso de nascimento normal, crescimento cardíaco e enchimento ventricular diastólico adequados. Esses autores observaram alterações na função diastólica somente nos fetos de gestantes diabéticas com controle inadequado da glicemia.

O conhecimento dos distúrbios funcionais do coração fetal, freqüentes nos fetos de gestantes diabéticas, foi adquirido com o emprego de índices quantitativos de avaliação da função ventricular, utilizando principalmente a análise do Doppler-ecocardiograma nos fluxos das valvas mitral e tricúspide (ZIELINSKY, 2002).

Na literatura é consenso que em fetos normais a relação E/A do fluxo da valva mitral é menor que um, com valores crescentes durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação, e um aumento significativo nos primeiros dias de vida, tornando a relação E/A maior que um em recém-nascidos normais (REED et al., 1986). Nos fetos de gestantes diabéticas, a relação E/A é semelhante à dos fetos de gestantes não-diabéticas no último trimestre de gestação, com significativo aumento da onda A devido à maior contratilidade e volume, porém permanece menor que um mesmo após o nascimento. A inversão da relação E/A acontece num período mais tardio em comparação aos neonatos de gestantes normais (WEINER et al., 1997, 1999; MIYAKE, 2001).

Os recém-nascidos de gestantes diabéticas sem controle adequado da glicemia podem apresentar, além da miocardiopatia hipertrófica, sinais de insuficiência cardíaca,

distress respiratório e taquipnéia transitória, necessitando ocasionalmente do uso de oxigênio. A alteração na resistência vascular pulmonar e a hipersecreção de insulina podem bloquear a enzima-indutora da ação do cortisol e síntese de lecitina, principal componente do surfactante pulmonar, o que contribui para o *distress* respiratório (ROBERT et al., 1976; RELLER et al., 1985; DEORARI et al., 1989; KJOS et al., 1990). A hipertrofia miocárdica pode ser de leve intensidade, e estar presente somente no último trimestre de gestação, sem necessariamente alterar a função miocárdica (JAEGGI, FOURON e PROUTX, 2001).

Segundo Gardiner, em 2005, a miocardiopatia hipertrófica no feto de mãe diabética pode ser considerada um processo adaptativo funcional e não disfunção cardíaca primária.

Kozák-Bárány et al., em 2004, verificaram que neonatos de gestantes portadoras de diabetes pré-gestacional ou gestacional, com glicemia controlada, apresentam tempo de desaceleração prolongado, o que sugere leve alteração do relaxamento ventricular nesses pacientes. Essa alteração do relaxamento, provavelmente, está associada a picos de hiperglicemia materna no terceiro trimestre de gestação, à hiperinsulinemia fetal e à hipertrofia miocárdica neonatal.

A hipoglicemia neonatal, mais freqüente nos filhos de mães diabéticas, pode estar relacionada ao hiperinsulinismo fetal, à presença de elevadas concentrações de peptídeo C ao nascimento e ao distúrbio na função das células β , ocasionando complicações neonatais como cardiomegalia e alterações eletrocardiográficas (FREYSCHUSS et al., 1982).

Portanto, alterações cardíacas são observadas tanto em fetos de gestantes diabéticas compensadas como descompensadas, e vários mecanismos parecem estar envolvidos na gênese desses distúrbios. Essas alterações comprometem fundamentalmente a função cardíaca, modificando a fisiologia do coração.

Tradicionalmente, a função cardíaca fetal tem sido investigada pelo Doppler-ecocardiograma, utilizando cálculos do modo M e do fluxo mitral (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991, 1992; WEINER et al., 1999). Recentemente, surgiram

novos métodos, como o índice de performance miocárdica (índice de Tei) e Doppler tecidual, que são utilizados de rotina em adultos, e que são reprodutíveis na vida fetal (TSUTSUMI et al., 1999; HARADA et al., 1999; PALADINI et al., 2000; EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001; MASAKI et al., 2006).

O índice de performance miocárdica, método utilizado para avaliação da função cardíaca global, sistólica e diastólica, independe da geometria de ambos os ventrículos e da frequência cardíaca, e pode ser utilizado para os dois ventrículos (TSUTSUMI et al., 1999; FRIEDMAN et al., 2003). Estudos mostram que esse índice apresenta modificações ao longo da gestação. Está definido como a soma do tempo de contração isovolumétrico e relaxamento isovolumétrico dividido pelo tempo de ejeção.

Segundo Tsutsumi et al., em 1999, esse índice no ventrículo esquerdo diminui linearmente com o avanço da gestação de 18 para 33 semanas e após 34 semanas, aceleradamente, enquanto no ventrículo direito diminui lentamente e linearmente até 41 semanas de gestação. Após o nascimento, em ambos os ventrículos, o índice de performance miocárdica aumenta transitoriamente, diminui e estabiliza após 24 horas de vida. Este índice nos fetos de gestantes diabéticas entre 27 e 40 semanas de gestação é significativamente maior que no grupo de gestantes não-diabéticas, provavelmente por performance miocárdica anormal no final da gestação, alterações na maturação e no desenvolvimento miocárdico, com valores de 0,64 nos fetos de gestantes diabéticas e 0,43 nos fetos de gestantes não-diabéticas (TSUTSUMI et al., 1999; EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001).

O aumento do índice de performance miocárdica nas primeiras horas de vida é explicado por: hipóxia intraparto, aumento do fluxo pulmonar e ventilação pulmonar, diminuição da resistência vascular pulmonar e alteração da circulação cardíaca de em paralelo, no período fetal, para em série no período neonatal (TSUTSUMI et al., 1999).

O estudo de Friedman et al., em 2003, com resultados semelhantes aos de Tsutsumi et al., demonstrou que o índice de performance miocárdica não varia com a frequência cardíaca e parece ser independente da geometria ventricular e da idade gestacional. Sua efetividade nos fetos com crescimento retardado, fetos de gestantes

diabéticas, fetos com insuficiência cardíaca, incluindo hidropsia e sensibilização Rh, é comprovada, e deve ser considerado um exame de rotina para controle fetal nestas enfermidades (FALKENSAMMER, PAUL e HUHTA, 2001).

Cui e Roberson, em 2006, estudaram o índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo em crianças por meio de três técnicas diferentes: Doppler pulsado, Doppler tecidual e ecocardiograma módulo M. Demonstraram que os índices não variaram com a idade, nem com a superfície corpórea e nem com a frequência cardíaca, e os resultados foram semelhantes nos três métodos e comparáveis a outros estudos. Os valores médios foram: $0,38 \pm 0,06$ no Doppler pulsado, $0,36 \pm 0,07$ no Doppler tecidual e $0,29 \pm 0,08$ no módulo M.

O Doppler tecidual é considerado como método mais sensível na detecção da disfunção diastólica, pela quantificação da velocidade de contração das miofibras em diferentes regiões do septo ventricular, da parede livre do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito. O método é reprodutível, identifica as diversas fases do ciclo cardíaco e permite ainda a verificação das velocidades em regiões subendocárdica e subepicárdica, com valores comparados com os achados pós-natais (HARADA et al., 1999; PALADINI et al., 2000).

Masaki et al. mostraram uma significativa correlação positiva entre idade gestacional e alterações nas velocidades diastólicas precoce e tardia, o que sugere maturidade na complacência e relaxamento ventricular. Nesse estudo a onda A da valva mitral não se modifica durante a gestação e a onda A da valva tricúspide e A' da parede lateral do ventrículo direito aumentaram linearmente, enfatizando o predomínio do ventrículo direito na circulação em paralelo da vida fetal. Os valores obtidos nas diversas regiões miocárdicas são diferentes, sendo no septo ventricular valores significativamente menores que na parede lateral dos ventrículos, mas em todas as regiões ocorre um aumento nas ondas E' e A' durante a gestação; contudo, a onda A' do septo apresenta mudanças menores quando comparada com as outras regiões. Essas modificações no Doppler tecidual durante a gestação sugerem maturação do coração (HARADA et al., 1999).

Há uma diminuição exponencial na relação E'/A' após 24 semanas de gestação, devido ao aumento da onda E' , em ambos os ventrículos. Assim sendo, a relação E/E' não se altera e a relação A/A' diminui rapidamente após 20 semanas e permanece estável até o termo, e a relação E'/A' permanece menor que um ao longo de toda gestação. O aumento de velocidade na onda E' é explicado pelo aumento no relaxamento miocárdico ativo e contribui com a alteração diastólica precoce durante a gestação, sendo diferente nos diversos segmentos ventriculares (MASAKI et al., 2006).

No início da gestação, a maior contribuição do enchimento ventricular é dada pela contração atrial; porém, com a evolução, há um aumento no relaxamento ventricular pela maturidade miocárdica, e isso passa a ser o fator mais importante na melhora da função diastólica (CHAN et al., 2005).

O período transicional da circulação fetal para neonatal inclui várias modificações, como a eliminação da placenta, a expansão pulmonar, o aumento do fluxo pulmonar e o aumento do débito cardíaco. Ocorre, ainda, o fechamento do forame oval e ducto arterial. O entendimento dessas alterações auxilia na avaliação destes índices no período pós-natal (FRIEDMAN e FAHEY, 1993).

Os dados atuais da literatura sugerem que fetos de gestantes diabéticas evoluem de maneira diferente de fetos de gestantes não-diabéticas, sejam elas compensadas ou não. A adaptação da função cardíaca para a vida extra-uterina tem sido pouco estudada, e não existem trabalhos de pesquisa comparando-os evolutivamente durante essa transição.

A hipótese nesta pesquisa é de que em filhos de gestantes diabéticas compensadas a adaptação da função cardíaca para a vida extra-uterina se faz de maneira diversa de filhos de gestantes não-diabéticas. Assim sendo, este trabalho tem como objetivo comparar evolutivamente a função cardíaca de filhos de gestantes diabéticas compensadas com filhos de gestantes não-diabéticas, no último trimestre de gestação e o primeiro mês de vida.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar comparativamente a função cardíaca, sistólica, diastólica e global, no período transicional entre filhos de gestantes diabéticas e filhos de gestantes não-diabéticas.

1.1.2 Objetivos Específicos

1. Testar a hipótese de que a adaptação do fluxo da valva mitral, da circulação fetal para circulação extra-uterina, é diferente entre filhos de gestantes diabéticas compensadas e filhos de gestantes não-diabéticas.
2. Testar a hipótese de que o débito cardíaco comporta-se de maneira diferente durante o período transicional entre os filhos de gestantes diabéticas compensadas e filhos de gestantes não-diabéticas.
3. Testar a hipótese de que a função cardíaca global, medida por meio do índice de performance miocárdica, e o Doppler tecidual comportam-se de maneira diferente entre os dois grupos analisados.
4. Testar a hipótese de que as modificações do fluxo mitral durante o período transicional independem da maturidade tecidual do coração.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESENVOLVIMENTO FETAL

O peso fetal é proporcional ao cubo do seu comprimento e ele aumenta aproximadamente em proporção ao cubo da sua idade fetal.

Após o quarto mês de gestação todos os órgãos estão formados, mas o desenvolvimento celular completo se faz nos cinco meses restantes, com exceção do sistema nervoso, dos rins e do fígado, que completam o desenvolvimento após o nascimento. O sistema renal e o equilíbrio ácido-básico e eletrolítico apresentam seu desenvolvimento completo com um mês de vida. A mielinização dos maiores tratos do sistema nervoso central se completa em torno de um ano (GUYTON, 1977).

Durante o período fetal a concentração do oxigênio na circulação é baixa. Por isso, o feto exibe uma característica importante no sangue que é a "hemoglobina fetal", que se combina com o oxigênio a uma pressão parcial de oxigênio (pO_2) muito mais baixa que a hemoglobina do tipo adulto (REECE e HOBBS, 1986).

O oxigênio necessário para manutenção da vida no período intra-uterino vem da circulação placentária e se distribui preferencialmente aos órgãos considerados nobres do organismo graças à circulação em paralelo. Apesar da inexistência de troca gasosa pulmonar, o feto apresenta movimentos respiratórios, que se inibem nos últimos meses de gestação por motivos desconhecidos, com isso evita que os pulmões se encham com resíduos eliminados pelo trato gastrointestinal (mecônio) (DAWES, 1968; GUYTON, 1977).

Além do oxigênio, toda nutrição necessária ao feto se faz por meio da placenta. A glicose é a fonte principal de fornecimento de energia, e a maioria da gordura fetal é sintetizada a partir dela (GINGELL, 1992).

2.2 MATURAÇÃO MIOCÁRDICA

Os estudos indicam que as funções cardíacas sistólica e diastólica se modificam com o desenvolvimento e a maturação do órgão, tanto no período pré-natal como no pós-natal (FREYSCHUSS et al., 1982; ZIELINSKY, 2002; HORNBERGER, 2006). Não se sabe, no entanto, quando a função cardíaca humana atinge sua maturação máxima.

O relaxamento e a complacência ventricular aumentam durante o período fetal (SUTTON et al., 1991; ZHENG, LIU e CHANG, 1998), e recentes estudos mostram que a função diastólica modifica rapidamente após o nascimento (HARADA et al., 1994). A função diastólica tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos, e comprovadamente ela é muito importante na manutenção do equilíbrio hemodinâmico (GANDHI, ZHANG e MAIDMAN et al., 1995; TSUTSUMI et al., 1999; ZIELINSKY, 2002; MASAKI et al., 2006; GARDINER et al., 2006; BARBERATO et al., 2006).

O músculo cardíaco caracteriza-se por ser estriado e possui miofibrilas típicas com filamentos de actina e miosina, semelhante ao músculo esquelético. É considerado um sincício funcional composto de sincícios atrial e ventricular, separado por tecido fibroso, com sistema de condução entre eles denominado de feixe atrioventricular. Cada contração miocárdica tem uma duração de 0,15 segundos no músculo atrial e 0,30 segundos no músculo ventricular, mas quando a frequência cardíaca aumenta, a sua duração diminui (GUYTON, 1977).

A despolarização celular produz entrada de íon cálcio, através do canal de cálcio, que aumenta a invaginação do sistema tubular-T (túbulos transversais) e da membrana de superfície do sarcolema. A proteína ATPase, responsável pela maior entrada de cálcio na célula para a produção da contração, encontra-se predominantemente localizada na junção retículo sarcoplasmática, imediatamente adjacente à invaginação interna do sistema tubular-T da membrana de superfície do sarcolema. O aumento da concentração do cálcio celular ocasiona aumento na concentração de

troponina, e conseqüente aumento na interação miosina e actina, que produz a contração cardíaca.

Acredita-se que parte dos íons de cálcio, responsáveis pela contração miocárdica, seja derivada do túbulo-T e não das cisternas do retículo sarcoplasmático. Esses íons cálcio são bombeados através da parede do túbulo-T para o líquido extracelular, assim como os íons cálcio vindos das cisternas (GINGELL, 1992; FISHER, 1998).

O relaxamento ocorre quando a bomba de Ca^{2+} APTase, proteína do retículo sarcoplasmático, transporta cálcio da célula para o lúmen do sistema de membrana do retículo sarcoplasmático, diminuindo a concentração do cálcio ligado à troponina, reduzindo a interação actina-miosina, ocasionando com isso, o relaxamento cardíaco. A troca Na^+ - Ca^{2+} e a bomba Ca^{2+} APTase do sarcolema são dois produtores independentes de saída do cálcio da célula para o espaço extracelular, auxiliando também no relaxamento cardíaco (GINGELL, 1992).

Pequenas alterações na função cardíaca são acompanhadas de rápidas alterações na concentração do íon cálcio. Isso pode ocorrer por várias razões, tais como: alteração no receptor do sarcolema; disfunção no canal de cálcio; e alteração, em longo prazo, na fosforilação da proteína intracelular. Mudanças crônicas na função cardíaca são acompanhadas de alterações quantitativas e qualitativas no cardiomiócito e na expressão de proteínas não musculares miócitos-específicas e no conteúdo de miócitos não musculares (FISHER, 1998).

A membrana do sarcolema, o retículo sarcoplasmático e as miofibrilas estão em menores concentrações no coração fetal, e a melhora na função cardíaca perinatal está associada com o aumento destes elementos e do volume do cardiomiócito (FISHER, 1998). O aumento na densidade de membrana promove um aumento na proteína reguladora de cálcio por unidade de volume do coração.

Acredita-se que menor quantidade de cálcio entra na célula através do retículo sarcoplasmático no período fetal. A contração miocárdica parece ser mais

dependente do fluxo de cálcio via sarcolema, devido à atividade limitada da bomba Ca^{2+} APTase na vida fetal (GUYTON, 1977).

Na estrutura miocárdica, responsável pela contração, encontra-se a miosina pesada expressa por V1 ou α miosina, que contrai mais rapidamente e a V3 ou β miosina, que contrai mais lentamente. A V1 é que está presente em maior quantidade na vida fetal e a V3 no período neonatal, sugerindo que mudanças na contratilidade estão relacionadas com as concentrações de α actina e α miosina predominantes no período neonatal.

Alterações na pós-carga parece ser fator importante na regulação do tamanho do cardiomiócito, na proliferação fibroblástica e na transcrição de genes específicos dos cardiomiócitos. Assim também, o aumento da concentração do hormônio da tireóide durante a gestação produz um aumento geral na síntese protéica e está envolvida na contratilidade miocárdica fetal e pós-natal (TEITEL e RUDOLPH, 1985).

Estudos demonstram grande atividade de receptores adrenérgicos, como os agonistas α -adrenérgicos, que aumentam o volume do cardiomiócito.

A renina, ativação da enzima angiotensina-convertase (ACE) e os receptores da angiotensina também estão em maior quantidade na vida fetal, sugerindo um mecanismo adicional para aumento do volume fisiológico do cardiomiócito (FISHER, 1998).

Mudanças pós-natais ocorrem nos tipos de colágenos, que aumentam funcionalmente com a idade; contudo, a relação colágeno e proteína cardíaca total é inversamente relacionada com a idade. Esta relação se normaliza com cinco meses, mas a relação colágeno tipo I e III permanecem elevadas até seis anos. Como a fibra de colágeno tipo I produz rigidez e a tipo III elasticidade, o miocárdio em desenvolvimento apresenta redução na complacência (FISHER, 1998).

A importância do glicogênio, da glicólise e do lactato na preservação da viabilidade tecidual em regime anaeróbico é descrita, assim como seus níveis aumentados (GINGELL, 1992). Crescimento acelerado ou aumento na demanda periférica pode necessitar de diferentes padrões de acomodação cardíaca, que não a pressão ou o volume miocárdio. O crescimento do ventrículo esquerdo significativamente maior

que o ventrículo direito no período pós-natal imediato (GINGELL, 1992) explicaria as diferenças nos fluxos cardíacos.

2.3 FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO FETAL

No período fetal existem três comunicações importantes entre as duas circulações: forame oval, ducto arterial e ducto venoso. A placenta funciona como fístula arteriovenosa, o que determina uma baixa resistência sistêmica (GARDINER, 2005). Por outro lado, o preenchimento do parênquima pulmonar com líquido, portanto a falta de aeração, causa uma resistência pulmonar alta (MIYAGUE, GUIDINI e MIYAGUE, 1997).

Todos esses fatores somados fazem da circulação fetal um sistema em paralelo, ou seja, os dois ventrículos trabalham fundamentalmente contra a resistência sistêmica. Por isso, o débito cardíaco sistêmico nesse período da vida deve ser considerado como a soma dos débitos dos dois ventrículos.

A dominância do ventrículo direito na vida fetal foi confirmada no estudo de Mielke e Benda, que mostrou que a relação ventrículo direito e esquerdo é estável em 1,42 ao longo de toda gestação, com 59% do débito realizado pelo ventrículo direito e 41% pelo ventrículo esquerdo (MIELKE e BENDA, 2001).

O ventrículo direito recebe a maior porção do sangue venoso que chega ao átrio direito, fundamentalmente, o sangue da porção superior do corpo e pequena parte do sangue oxigenado que vem pela veia umbilical e ducto venoso. Esse volume sangüíneo, após ser bombeado para artéria pulmonar, direciona-se quase que integralmente para aorta descendente através do canal arterial e em seguida para a placenta e parte inferior do corpo. Esse direcionamento é facilitado pela alta resistência vascular pulmonar (GARDINER, 2005).

Existe a presença de um tecido dentro do canal no final da gestação, que prepara para o fechamento do ducto arterial no período pós-natal, e que contribui

para o aumento da pós-carga ao ventrículo direito ao se somar com as mudanças da circulação placentárias no final da gestação.

O retorno venoso pulmonar contribui pouco com a pré-carga do ventrículo esquerdo, devido ao baixo fluxo pulmonar, estimando-se de 11 a 25% no final da gestação.

O débito do ventrículo esquerdo depende predominantemente do fluxo pelo forame oval, que é de sangue oxigenado oriundo da circulação placentária, via veia umbilical e ducto venoso e que passa pelo átrio direito. Esse sangue que chega ao ventrículo esquerdo é bombeado principalmente para o cérebro e os membros superiores (TEITEL e RUDOLPH, 1985; GARDINER, 2005).

A pré-carga do ventrículo esquerdo torna-se mais dependente do retorno venoso pulmonar no terceiro trimestre, quando a circulação pulmonar aumenta e o forame oval torna-se relativamente restritivo, reduzindo o *shunt* da direita para esquerda. O volume no lado direito aumenta e é bem tolerado no final da gestação, regredindo após o nascimento.

O ventrículo direito trabalha contra a resistência da parte inferior do corpo e da placenta, enquanto o ventrículo esquerdo trabalha contra a resistência do cérebro e da parte superior do corpo (GUYTON, 1977). Portanto, o débito cardíaco é afetado pela maturação de estruturas como a placenta, mudanças na resistência cerebral e no leito vascular placentário. Em situações patológicas como a hipoxemia e malformações intracardíacas, o débito cardíaco depende das alterações que possam ocorrer nestes sistemas (GARDINER, 2005).

A mudança maior ocorre ao nascimento, com aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da resistência vascular pulmonar; diminuição esta decorrente da remoção da circulação placentária, do aumento do fluxo pulmonar, do aumento na pressão do átrio esquerdo, e do fechamento funcional do forame oval e do ducto arterial (FRIEDMAN e FAHEY, 1993).

Esse novo arranjo na circulação demanda adaptação nos dois ventrículos, sendo necessário receber e ejetar todo o débito cardíaco que previamente era dividido entre eles (GARDINER, 2005).

2.4 CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL

A transição da circulação fetal para a neonatal se faz com a eliminação da circulação placentária, a expansão pulmonar, o aumento do fluxo pulmonar, o acomodamento de maior volume sangüíneo, o fechamento do forame oval e o fechamento do ducto arterial. Outros fatores como mudanças nas resistências sistêmica e pulmonar e maturação miocárdica são também fundamentais neste processo (TEITEL, 1988).

A fonte energética para todo o processo de adaptação do coração nesta fase inicial da transição é a glicose. Entretanto, a quantidade de glicose armazenada no período fetal só é suficiente para as primeiras horas após o nascimento, e como o fígado ainda é incapacitado de funcionar adequadamente, o recém-nascido apresenta uma diminuição da glicemia, e necessita da gordura e das proteínas armazenadas para o metabolismo (GUYTON, 1977).

Com o nascimento, a função de troca gasosa é transferida da placenta para o pulmão. As circulações venosa e arterial ficam separadas, não mais necessitando dos *shunts* fisiológicos, presentes na vida intra-uterina, cuja persistência compromete a circulação neonatal.

A retirada da placenta duplica a resistência vascular sistêmica ao nascer, aumentando a pressão no átrio e no ventrículo esquerdo. A resistência vascular pulmonar diminui consideravelmente com a expansão pulmonar, ocorre vasodilatação pulmonar pela aeração e redução nas pressões atrial e ventricular direita. Com isso ocorre o fechamento fisiológico do forame oval, que se deve à baixa pressão atrial direita e alta pressão atrial esquerda (FRIEDMAN e FAHEY, 1993).

Com uma a três horas de vida a parede muscular do ducto venoso sofre uma constrição importante, e esta passagem de sangue se fecha.

Com o aumento da pressão na aorta e a redução da pressão na artéria pulmonar, o sangue através do ducto arterial passa a fluir em sentido inverso do período fetal. Após poucas horas ocorre constrição da parede do ducto, com fechamento funcional. Seu fechamento total irá ocorrer com aproximadamente dois meses de vida.

O entendimento das alterações hemodinâmicas, agudas e crônicas, modificações celulares e subcelulares, que ocorrem com a circulação transicional são importantes no reconhecimento, diagnóstico e manejo dos recém-nascidos com circulação neonatal anormal (FRIEDMAN e FAHEY 1993; TEITEL, 1988).

Um recém-nascido filho de gestante diabética apresenta hipertrofia e hiperfunção das ilhotas de Langerhans, o que determina durante o período fetal alterações importantes na concentração de glicose e de insulina. A hiperinsulinemia, a hiperglicemia e a hipoglicemia são responsáveis por alterações cardiovasculares como hipertrofia e disfunção cardíaca.

Estudos mostram que em recém-nascidos normais, as alterações no fluxo mitral, compatíveis com maturação cardíaca, são mais precoces que nos filhos de gestantes diabéticas. Por isso, acredita-se que a causa da taquipnéia transitória e do edema pulmonar imediatamente após o nascimento, nos filhos de gestantes diabéticas, possa ser a disfunção cardíaca (ROBERT et al., 1976; CONDOLUCI et al., 1991).

Em virtude das deficiências metabólicas na gestante diabética, o feto freqüentemente tem distúrbio de crescimento e de maturação de seus órgãos, conseqüentemente a adaptação da circulação no período transicional se faz de forma diferente (KJOS et al., 1990; BOITO et al., 2003).

2.5 FUNÇÃO MIOCÁRDICA

Existem várias maneiras para estudar a função cardíaca. Muitos destes métodos são invasivos e não-adequados para o período fetal. Por isso, na literatura quase a totalidade dos trabalhos que fazem referência à função cardíaca, foi elaborada com o uso do Doppler-ecocardiograma.

Neste referencial teórico, são focalizados os métodos empregados no desenvolvimento deste estudo (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991, 1992; RIZZO et al., 1994; WEBER, BOTTI e BAYLEN, 1994; TSUTSUMI et al., 1999; ZIELINSKY, 2002; MASAKI et al., 2006; BAMFO et al., 2007).

2.5.1 Função Sistólica

Imediatamente após iniciar a contração ventricular, as valvas atrioventriculares se fecham e os ventrículos aumentam as pressões até a abertura das valvas semilunares. Esse período é chamado de contração isovolumétrica, que resulta do aumento da tensão no músculo, sem encurtamento das fibras.

Com a abertura das valvas semilunares, o sangue é ejetado para fora dos ventrículos, sendo denominado período de ejeção. No final da sístole, quase nada de sangue sai dos ventrículos, porém a musculatura ventricular permanece contraída, e a isso é denominado período de protodiástole. Após esse período, ocorre o relaxamento ventricular que começa subitamente, com queda rápida das pressões intraventriculares, que é o período de relaxamento isovolumétrico, correspondendo à primeira fase da diástole (OTTO, 2005).

A capacidade do miocárdio em contrair pode estar afetada por vários parâmetros fisiológicos, tais como: frequência cardíaca, pré-carga, pressão ventricular inicial, pós-carga e resistência ou tensão nas paredes no final da sístole. Outros fatores também podem influenciar, como a volemia, alterações metabólicas e agentes farmacológicos.

Na avaliação da função ventricular são importantes as medidas de débito cardíaco, fração de ejeção, dimensão e volume no final da sístole.

A forma normal do ventrículo esquerdo é uma elipse, o que permitiu a derivação de fórmulas para o cálculo dos volumes ventriculares a partir de dimensões lineares (modo M), de áreas de secção transversal (eco bidimensional) ou de volumes tridimensionais (NELSON et al., 1996). Isso, no entanto, não é possível de realizar-se no ventrículo direito, pela sua forma anatômica bizarra.

O encurtamento percentual é calculado pela diferença entre o volume diastólico final e volume sistólico final dividido pelo volume diastólico final e multiplicado por 100%, e seus valores normais variam de 25 a 45% (OTTO, 2005).

A identificação precisa do endocárdio ventricular é fundamental na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, e vários fatores técnicos afetam sua

definição, como posicionamento do paciente, janela acústica, aparelho inadequado e ajuste do transdutor, movimentos respiratórios e cardíacos, que ocorrem dentro do tórax durante o ciclo cardíaco.

A avaliação da função sistólica pode ser feita também por meio de Doppler-ecocardiograma, baseada no cálculo de volume sistólico e débito cardíaco.

O volume sistólico é calculado multiplicando-se a área de secção transversa (cm^2) do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo pela integral velocidade-tempo (cm) obtida com o Doppler. Para obtenção da área de secção transversa da via de saída do ventrículo esquerdo, mede-se o diâmetro e calcula-se pela fórmula $\pi (D/2)^2$.

O débito cardíaco é obtido pela multiplicação do volume sistólico, que é o volume diastólico final menos o volume sistólico final, pela frequência cardíaca, e corresponde ao volume de sangue bombeado pelo coração por minuto.

2.5.2 Função Diastólica

Cada vez mais o reconhecimento da função diastólica tem papel fundamental nas manifestações clínicas dos pacientes. A definição clínica mais aceita da diástole é o intervalo entre o fechamento da valva aórtica até o fechamento da valva mitral. Pode ser dividida em quatro fases: o relaxamento isovolumétrico, fase de enchimento diastólico rápido, diástase e fase de enchimento final do ventrículo ou contração atrial.

Os átrios funcionam como bombas primárias, quando a sístole termina. Durante o intervalo de relaxamento isovolumétrico, primeira fase da diástole, as pressões ventriculares caem para níveis bem baixos, inferiores às pressões atriais que estão altas por se encontrarem no final da diástole atrial, com isso provocam a abertura das valvas atrioventriculares, permitindo que o sangue flua para os ventrículos. Essa fase inicial do enchimento é conhecida como período de enchimento rápido dos ventrículos, e termina com o equilíbrio das pressões atrial a ventricular. Essas duas fases iniciais somam um terço de toda a diástole.

O terço médio da diástole, quando o influxo de sangue para os ventrículos está quase parado, por causa do equilíbrio das pressões, é denominado diástase. A sua duração depende da frequência cardíaca, sendo completamente ausente com frequências cardíacas muito acentuadas. Nessa fase, pressionados pelo volume de sangue nas cavidades ventriculares, os folhetos das valvas atrioventriculares tendem ao fechamento.

O terço final da diástole corresponde às contrações dos átrios. Com isso, as pressões atriais tornam-se maiores que as pressões ventriculares, reabrindo os folhetos das valvas atrioventriculares, e impulsionando o restante do sangue atrial para os ventrículos. Esta fase é conhecida como período diastólico final ou contração atrial (OTTO, 2005).

Vários parâmetros fisiológicos descrevem os diferentes aspectos da função diastólica, como: relaxamento ventricular, complacência cardíaca e pressões de enchimento. O relaxamento é um processo ativo que pode ser alterado por fibras cardíacas, tensão de parede e alterações metabólicas e farmacológicas (MOLLER, POUSEN e EGSTRUP, 1999; FALKENSAMMER, PAUL e HUHTA, 2001). A complacência é a razão entre as diferenças de volumes e de pressões e pode ser alterada por fatores extrínsecos, incluindo pericárdio e pressão pleural (WEINER et al., 1999). As pressões de enchimento incluem a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a pressão média atrial esquerda.

A mensuração da função diastólica pelo ecocardiograma modo M ou bidimensional é limitada. Utilizam-se mais as medidas do Doppler-ecocardiograma para sua avaliação, como fluxos das valvas atrioventriculares, fluxos nas veias de entrada atrial e velocidade tecidual.

Dos fluxos das valvas atrioventriculares medem-se a onda E (enchimento diastólico precoce), a onda A (enchimento atrial) e relação E/A, integral velocidade-tempo, tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração (nas extremidades dos folhetos mitrais), período de enchimento atrial e medidas de aceleração

e desaceleração (WEBER, BOTTI e BAYLEN, 1994; WEINER et al., 1997; JAEGGI, FOURON e PROUTX, 2001).

Essas medidas têm sido muito empregadas para estudo da função diastólica no período fetal. Os trabalhos mostram que a onda E (enchimento passivo) é menor que a onda A (contração atrial), com relação E/A menor que um durante toda gestação, embora com valores crescentes no terceiro trimestre de gestação (BAMFO et al., 2007). Isso ocorre devido à melhora na complacência ventricular e aumento da pré-carga (STOTTARD et al., 1989).

No período transicional observa-se que em recém-nascidos normais a relação E/A fica maior que um nos primeiros dias de vida. Em filhos de gestantes diabéticas, no entanto, esta mudança ocorre mais tardiamente, permanecendo ao nascimento menor que um (WEBER, BOTTI e BAYLEN, 1994; WEINER et al., 1999).

Os sinais de Doppler tecidual, que são de alta amplitude e baixa velocidade, são obtidos com Doppler pulsado, em geral no miocárdio da parede basal ventricular, próximo do anel fibroso da valva mitral, no septo ou nas paredes laterais esquerda e direita. As medidas utilizadas incluem: velocidade de enchimento diastólico precoce (E'), velocidade da contração atrial (A'), relação entre as ondas E'/A' e a velocidade sistólica (S) (OTTO, 2005). O método é considerado mais sensível que os convencionais, pois não sofre alteração significativa com mudanças na pré-carga (NAGUEH et al., 2003) ou no volume (MASAKI et al., 2006; BAMFO et al., 2007).

A circulação fetal tem características especiais, pois as funções diastólicas das cavidades ventriculares, direita e esquerda são interdependentes, sendo o elo em comum o forame oval (TULZER et al., 1994). A função do ventrículo esquerdo depende do retorno venoso realizado pela veia cava inferior, do tamanho do forame oval e do fluxo venoso pulmonar, que na vida fetal pode chegar a 20% do débito cardíaco. Situações que dificultam o enchimento ventricular esquerdo (relaxamento ou complacência) levam à diminuição da excursão do *septum primum* por aumento da pressão do átrio esquerdo, e isso pode ser utilizado como índice adicional de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo. Outros parâmetros, já publicados,

auxiliam na análise da função diastólica, como o fluxo pelas veias pulmonares, fluxo pelo forame oval, encurtamento global do átrio esquerdo e fluxo pelo ducto venoso (ZIELINSKY, 2002).

2.6 FUNÇÃO CARDÍACA GLOBAL

O índice de performance miocárdica ou índice de Tei foi descrito por TEI C., em 1995, e é chamada como índice de função cardíaca global, por empregar em sua fórmula de cálculo medidas correspondentes às fases diastólica e sistólica do ciclo cardíaco. É calculado pela soma do tempo de contração isovolumétrica e relaxamento isovolumétrico e dividido pelo tempo de ejeção. Pode ser empregado tanto para o ventrículo esquerdo como para o ventrículo direito, pois independe da geometria da cavidade (BARBERATO et al., 2006).

No feto normal observou-se que existe uma correlação linear com a idade gestacional, diminuindo com o avanço da gestação (EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001). Acredita-se que isso ocorra em função da maturação miocárdica.

2.7 DIABETES MELITO

As complicações perinatais relacionadas com o diabetes materno incluem maior mortalidade e maior frequência de malformações, quando comparadas com a população em geral (ROBERT et al., 1976; GUTGESELL, SPEER e ROSENBERG, 1980; COMBS e KITZMILLER, 1991; HAGEMANN e ZIELINSKY, 1996). O diabetes materno está associado com a indução de alteração gênica placentária, com inflamação e indução de embriopatia (HORNBERGER, 2006). A presença de altas taxas de hemoglobina A1c precocemente na gestação aumenta o risco de malformações (GLADMANN et al., 1997; MILLER et al., 1981; BOITO et al., 2003; GARDINER et al., 2006).

Múltiplas alterações bioquímicas acontecem na presença de hiperglicemia, como a redução celular do ácido aracdônico e do mioinositol e o aumento da produção de radicais livres de oxigênio (GINGELL, 1992).

A hiperinsulinemia fetal é o maior responsável pela macrosomia fetal, determinando aumento nos pesos do feto, do coração, do fígado e da placenta (FREYSCHUSS et al., 1982; ZIMMERMANN, KUJANSUU e TUIMALA, 1994; BOITO et al., 2003).

Na placenta, além do aumento do volume, ocorrem diferenças na resistência da artéria uterina entre o lado placentário e não-placentário, que pode ser pesquisado pela Doppler-fluxometria, e está associado à alta incidência de desordens hipertensivas, como a pré-eclâmpsia e de morbidade perinatal como o *distress* respiratório (ZIMMERMANN, KUJANSUU e TUIMALA, 1994).

O volume do fígado encontra-se 20% maior que seus pares normais, e está diretamente relacionado com os níveis de hemoglobina A1c, refletindo controle glicêmico materno inadequado (BOITO et al., 2003).

No coração ocorrem hiperplasia e hipertrofia das células miocárdicas, com aumento do volume cardíaco e da massa. Essas alterações são as principais responsáveis pelas mudanças verificadas no funcionamento cardíaco, e são conhecidas como cardiomiopatia hipertrófica do recém-nascido (BREITWESER et al., 1980; RELLER e KAPLAN, 1988; ZHENG, LIU e CHANG, 1998).

Essa doença é caracterizada pelo espessamento do septo interventricular e da parede livre de ventrículos. Como consequência pode haver uma diminuição da pré-carga e uma obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, além de disfunção sistólica e diastólica. Com isso, os recém-nascidos podem apresentar sinais de insuficiência cardíaca congestiva, com edema, hipoxemia e hipertensão pulmonar (RELLER et al., 1985; BAMFO et al., 2007).

Nos fetos, a insulina parece atuar como hormônio anabólico. As modificações microscópicas incluem hipertrofia e hiperplasia das miofibrilas, com interrupção da distribuição das miofibrilas no interior das células musculares. O aumento da espessura das paredes ocasiona aumento da função sistólica, mas, como a complacência é inversamente proporcional à hipertrofia das paredes, leva a uma redução no enchimento.

Essa hipertrofia é semelhante a miocardiopatia hipertrófica assimétrica, porém regride nos primeiros meses de vida (GUTGESELL, SPEER e ROSENBERG, 1980).

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

Existem outros mecanismos fisiopatológicos que tentam explicar as alterações freqüentes nos fetos de gestantes diabéticas, que são: hiperglicemia, hipoglicemia, inadequada demanda de oxigênio placentária e efeitos teratogênicos das cetonas (ROMANINI, RIZZO e ARDUINI, 1995).

A hiperglicemia é muito correlacionada com o aumento do risco de anomalias congênitas. Quando o nível inicial de hemoglobina glicosilada (HbA1c) excede 8,5%, detecta-se um aumento das anomalias congênitas. Existe alteração no saco germinativo, com distorção no transporte e na função da síntese protéica, falência na circulação vitelínica e diminuição da transferência de nutrientes ao embrião, impedindo o desenvolvimento adequado do sistema cardiocirculatório. As células mudam para o metabolismo anaeróbico, resultando em má regulação da atividade mitocondrial (GLADMAN et al., 1997).

A hiperglicemia também tem influência direta na proliferação e migração das células da crista neural, que são determinantes no desenvolvimento do coração e cérebro.

A hipoglicemia causa menor morte celular que a hiperglicemia. As malformações podem ser evitadas com a administração de glicose.

As flutuações nos níveis glicêmicos parecem ser mais teratogênicos que a hiperglicemia constante e são responsáveis pela migração celular e indução de malformação, assim como a demanda inadequada de oxigênio e nutrientes da placenta para o feto, que é secundária à doença vascular ocasionada pela diabetes.

As cetonas agem como fatores teratogênicos. Embriões expostos ao β hidroxibutírico apresentaram alterações mitocondriais morfológicas e funcionais, semelhantes às flutuações da glicemia, com risco de malformação (REECE e HOBINS, 1986).

As principais malformações em filhos de mães diabéticas são as anomalias cardíacas. Não existe uma cardiopatia específica, mas malformações conotrunciais e defeitos septais são as mais freqüentes (REECE e HOBBS, 1986). A incidência das cardiopatias fica em torno de 4,6%, bem acima de 0,8% da população em geral, sendo a dupla via de saída do ventrículo direito, o tronco arterioso, a transposição dos grandes vasos da base, a comunicação interventricular e a síndrome de hipoplasia de ventrículo esquerdo, as anomalias mais freqüentes (GOMEZ et al., 1988; GLADMAN et al., 1997; ABU-SULAIMAN e SUBAIH, 2004).

2.8 APARELHO CARDIOVASCULAR NOS FILHOS DE GESTANTES DIABÉTICAS

Os estudos iniciais da fisiologia cardiovascular em fetos foram realizados nos anos 50, com foco especial em distúrbios como crescimento intra-uterino restrito, anemia, diabetes melito e hidropsia fetal (DAWES, 1968; REECE e ROBBINS, 1986).

O primeiro relato de observação de movimentos cardíacos fetais pelo ultra-som foi de Bang e Holm em 1968. Nos anos 60 e 70, Rudolph e Heymann, publicaram vários artigos importantes para compreensão da fisiologia cardiovascular no período fetal e as mudanças que ocorrem após o nascimento (RUDOLPH e HEYMANN, 1967, 1970, 1976; RUDOLPH, 1970, 1985, 2000). Porém, o grande impacto na avaliação do sistema cardiovascular fetal ocorreu no final da década 1970 e início da década 1980 com o advento da ecocardiografia bidimensional, que permitiu a análise do coração em tempo real, no ambiente habitual do feto (ALLAN et al., 1980; ALLAN, 1994; KLEINMAN et al., 1980). Este método possibilitou também o diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas e arritmias fetais.

Com o avanço tecnológico do ultra-som, o diagnóstico das anomalias tem se tornado mais precoce, entre 13 e 15 semanas de gestação com emprego da técnica transvaginal (ACHIRON et al., 1994).

De Vore, em 1985, sugeriu a incorporação da avaliação cardiológica no exame obstétrico, para promover melhor atendimento nos períodos fetal, transicional

e neonatal, e com isso, diminuir o risco ao recém-nascido. A mortalidade na correção de cardiopatias congênitas complexas melhorou com o diagnóstico fetal (BONNET et al., 1999). Diagnóstico e tratamento das arritmias no período intra-uterino previnem hidropsia e contribuem para diminuir o óbito fetal (MEIJBOOM et al., 1994).

Em 1986, Copel, Pilu e Kleinman, sugeriram que anomalias extracardíacas, principalmente displasias esqueléticas, exposições a teratógenos e doenças maternas, como diabetes melito, estão associadas a defeitos em múltiplos sistemas, inclusive no coração.

Watson em 1968 e Rowland, Hubbell e Nadas em 1973, são os primeiros autores a descrever associação de diabetes melito com cardiopatias congênitas. Vários estudos realizados com ecocardiograma, a partir de então, mostram a alta incidência de cardiopatia congênita em fetos de gestantes diabéticas (REECE e HOBBS, 1986; GLADMAN et al., 1997; SMITH et al., 1997; ABU-SULAIMAN e SUBAIIH, 2004).

Em 1991, Combs e Kitzmiller mostraram que o controle adequado da glicemia no primeiro trimestre de gestação diminuía o risco de abortamento espontâneo e malformações, nas pacientes com diabetes pré-gestacional.

Gutgesell et al., em 1976, foram os primeiros autores que mostraram a relação da estenose hipertrófica transitória na via de saída do ventrículo esquerdo com diabetes na gestação. Descreveram três casos em neonatos, sem evidência de cardiomiopatia familiar, sendo que duas mães apresentavam diabetes insulino-dependentes e uma era pré-diabética.

Recém-nascidos com miocardiopatia hipertrófica podem ser assintomáticos ou podem apresentar quadro de insuficiência cardíaca importante associada ou não à grave obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991 e 1992; GANDHI, ZHANG e MAIDMAN, 1995). A descompensação cardíaca está geralmente associada à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (ZHENG, LIU, e CHANG, 1998).

Em função das freqüentes alterações cardíacas em filhos de gestantes diabéticas, alguns autores mostraram a importância da análise das vias de saída dos

ventrículos, do arco aórtico e do tamanho do coração durante o ecocardiograma fetal, como *screening* diagnóstico (GOMEZ et al., 1988).

Sabe-se também que a função cardíaca nesses fetos, mesmo sem cardiopatia congênita, encontra-se alterada, principalmente em decorrência do comportamento da circulação sistêmica feto-placentária e da estruturação intrínseca do miocárdio (GARDINER, 2005).

A função sistólica no feto de gestante diabética parece estar exacerbada, observando-se maior velocidade de pico na via de saída do ventrículo esquerdo, o que corresponde a um aumento no débito cardíaco desses fetos (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1992). No entanto, este aumento pode ser secundário à redução na dimensão da via de saída, à diminuição da pós-carga, ao aumento da contratilidade ou ao aumento no volume, porém a diferenciação destes fatores é difícil em fetos.

Muitos outros autores estudaram a função cardíaca nos filhos de gestantes diabéticas (REECE e HOBBS, 1986; DEORARI et al., 1989; GLADMAN et al., 1997; HAGEMANN e ZIELINSKY, 1996; GARDINER et al., 2006). Mesmo em filhos de gestantes diabéticas compensadas, com aparente normalidade do aparelho cardiovascular, a função cardíaca pode estar alterada (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1992). Outros autores, no entanto, mostraram que em fetos de gestantes diabéticas com controle adequado da glicemia e em fetos de gestantes não-diabéticas, a relação E/A aumenta igualmente com a idade gestacional (WEBER, BOTTI e BAYLEN, 1994).

A função diastólica alterada, nos filhos de gestantes diabéticas, provavelmente se deve à alteração da complacência ventricular esquerda, secundária à hipertrofia septal e à policitemia (RIZZO et al., 1994). Fetos de gestantes diabéticas apresentam uma relação E/A menor do que os fetos de gestantes não-diabéticas (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991; WEINER et al., 1997).

Além da análise do fluxo na valva mitral, outros métodos estão sendo utilizados na avaliação da função cardíaca nos fetos de gestantes diabéticas, como o Doppler tecidual e o índice de performance miocárdica.

O Doppler tecidual mostra aumento das velocidades durante a gestação (MASAKI et al., 2006). Esta mudança durante a gestação sugere maturação na função diastólica relacionada com alteração na complacência no relaxamento ventricular (HARADA et al., 1999; MASAKI et al., 2006; BAMFO et al., 2007).

O índice de performance miocárdica diminui com a gestação. Nos filhos de gestantes diabéticas o índice é anormal, sendo maior do que em fetos de gestantes não-diabéticas no terceiro trimestre de gestação (TSUTSUMI et al., 1999; EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001; CUI e ROBERSON, 2006; BARBERATO et al., 2006).

No final da década de 1990 houve introdução da ecocardiografia com harmônica e da ecocardiografia tridimensional, que auxiliaram para a melhora da sensibilidade e especificidade no diagnóstico das anormalidades cardíacas. Estas tecnologias têm facilitado a realização de exames em pacientes diabéticas, que, em geral, apresentam obesidade com janela acústica ruim (NELSON et al., 1996).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Para avaliar a transição da circulação fetal foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, controlado, com fetos e recém-nascidos de gestantes diabéticas e de gestantes não-diabéticas, entre o terceiro trimestre de gestação e o primeiro mês de vida.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população em estudo constituiu-se de gestantes do Programa "Mãe Curitibana" da Prefeitura Municipal de Curitiba, atendidas no ambulatório de Obstetrícia da Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e que realizaram o parto nessa Instituição.

3.2.1 Programa "Mãe Curitibana"

O Programa "Mãe Curitibana" é um importante sistema de trabalho para profissionais de saúde, da rede básica e redes hospitalares, que visa à melhor assistência à gestante, parto humanizado, pós-parto e puerpério adequado. O objetivo fundamental é o atendimento com menor risco possível para a gestante e para recém-nascido. A abordagem do protocolo "Mãe Curitibana" é baseada na integração e articulação da equipe de saúde da unidade básica, dos serviços de referência e das maternidades vinculadas. A gestante tem como referência a Unidade de Saúde mais próxima da sua residência, e no momento da inscrição no pré-natal tem seu parto assegurado, mediante um sistema de vinculação hospitalar. Estruturou-se um processo de detecção precoce de gestação de alto risco que estabelece a vinculação da gestante de risco aos serviços de maior complexidade e lhe garante o monitoramento pela Unidade de Saúde básica, com realização de exames necessários e apropriados.

Os desafios são reduções das mortalidades materna e infantil, fortalecimento da rede pública na assistência ao pré-natal e atualização dos profissionais da rede pública. A porta de entrada para a realização do pré-natal é a Unidade de Saúde mais próxima da residência. A paciente é orientada a realizar o teste de gravidez e, quando positivo, tem a sua consulta agendada com o enfermeiro ou médico, para abertura de prontuário médico, avaliação clínico-obstétrica, solicitação de exames complementares, entrega de uma pasta da gestante com orientações sobre o programa e a carteira de pré-natal. O pré-natal de alto risco abrange 10% das gestantes e compreende as gestantes com toxoplasmose, diabetes melito, doença hipertensiva, nefropatias, cardiopatias, imunopatias, síndromes hemorrágicas da gravidez, psicoses, depressão, dependência química, epilepsia, cirurgia uterina anterior, asma grave, hematopatias, infecção urinária de repetição ou pielonefrite, gestante HIV positivo, malformação fetal confirmada, isoimunização RhD, gemelaridade e crescimento fetal restrito. As consultas e os exames complementares são disponibilizados de acordo com a necessidade de cada caso.

No caso do diabetes melito existe um risco para trabalho de parto prematuro e outras intercorrências materno-fetais. O diagnóstico precoce é essencial para que medidas de prevenção e de tratamento sejam instituídas. A Unidade de Saúde deve solicitar a primeira glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal, ou com idade gestacional menor que 24 semanas, e instituir a conduta de acordo com o resultado do exame e solicitar a realização da curva glicêmica. Confirmado o diagnóstico de diabetes melito gestacional, a gestante é encaminhada ao serviço de referência para pré-natal de alto risco, o qual deverá instituir a dieta adequada, realizar exame de urina trimestral, ecografias seriadas, ecografia morfológica, Doppler-fluxometria, ecocardiografia fetal, cardiotocografias semanais a partir da 30.^a semana, monitoração com perfil glicêmico a cada sete dias, tratamento de doenças associadas e adequação da co-orientação dietética e controle rigoroso do uso da medicação, de acordo com os resultados.

A dieta é mantida com objetivo de manter a glicemia de jejum inferior a 100mg/dl e pós-prandial (2 horas) inferior a 130mg/dl no sangue. O recém-nascido deve receber glicose e ter amostra de sangue colhida precocemente.

O Hospital de Clínicas, local onde foi realizado o trabalho, é uma Unidade de referência para gestação de alto risco com raros partos de gestação de baixo risco, por isso, a dificuldade na seleção do grupo controle deste trabalho. As gestantes diabéticas são encaminhadas pela Prefeitura Municipal de Curitiba, por meio do "Programa Mãe Curitibana", para controle, acompanhamento pré-natal e parto em Hospitais Universitários de referência como Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Hospital Evangélico de Curitiba, com objetivo de prevenção e de atendimento das complicações gestacionais e pós-natais.

3.3 AMOSTRA

A amostra foi composta de 20 gestantes diabéticas compensadas (grupo diabetes), 13 com diabetes melito tipo I e 7 com diabetes gestacional, e 12 gestantes não-diabéticas (grupo controle), atendidas no período de 01 de novembro de 2004 a 31 de dezembro de 2006.

A gestantes diabéticas eram acompanhadas em uma unidade específica para gestantes diabéticas, com seguimento multiprofissional, endocrinológico, obstétrico e de enfermagem. O controle clínico com orientação de dieta e de insulina era feito semanalmente.

Gestante diabética compensada foi definida quando apresentava coleta de glicemia semanal com controle laboratorial estável, controle médico regular, seguimento dietético, uso regular de insulina quando necessário, ausência de internamento por intercorrência e ecocardiograma fetal sem hipertrofia septal.

Os fetos foram analisados no último trimestre de gestação (29 a 37 semanas), e os recém-nascidos com 24 horas (24 ± 6 horas), uma semana (7 ± 3 dias) e um mês de vida (30 ± 3 dias).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) No grupo diabetes, foram incluídas gestantes diabéticas no último trimestre de gestação, com a doença compensada. Todas faziam acompanhamento clínico e laboratorial semanal no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.
- b) As gestantes do grupo controle, todas no terceiro trimestre de gestação, foram selecionadas ao estudo após exame obstétrico geral normal.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Gestantes com outras doenças associadas, como oligodrâmnio, polidrâmnio, hipertensão arterial, cardiopatias, colagenoses e infecções.
- b) Gestantes cujos exames não puderam ser analisados adequadamente de acordo com o protocolo, devido à obesidade ou dificuldade técnica para realizar todas as medidas necessárias.
- c) Gestantes em uso de medicações não-específicas para diabetes melito.
- d) Fetos com malformações congênitas e genéticas e crescimento intra-uterino restrito.
- e) Casos que apresentaram alterações morfológicas ou funcionais após o nascimento.
- f) Gestantes que não aceitaram participar da pesquisa.

3.6 LOGÍSTICA

O grupo diabetes foi selecionado de gestantes diabéticas no último trimestre, encaminhadas do ambulatório de gestação de alto risco do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, para realização de ecocardiograma de rotina.

O controle pré-natal de gestantes diabéticas insulino-dependente, ou diabéticas gestacional, com ou sem uso de insulina, do Programa "Mãe Curitibana" da Prefeitura Municipal de Curitiba, se faz no ambulatório de gestação de alto risco

do Hospital de Clínicas e do Hospital Evangélico de Curitiba. Estas gestantes realizam de rotina o exame ecocardiográfico fetal para detecção de cardiopatias, além de outros exames específicos no controle do diabetes melito.

Para este estudo, e por necessidade de seguimento do recém-nascido, foram somente selecionadas pacientes do Hospital de Clínicas.

Solicitou-se à participação no estudo de gestantes com ecocardiograma fetal normal, no momento do exame de rotina. Após aceitação, foi obtido o consentimento livre e esclarecido e realizado um novo exame para gravação e obtenção das medidas indicadas no protocolo de estudo.

As pacientes foram identificadas na carteira de pré-natal como pacientes participantes de pesquisa, na qual constavam também as datas de retorno e o telefone de contato da pesquisadora.

Após o nascimento, o primeiro exame foi realizado com 24 horas de vida, durante o internamento. Após a alta hospitalar, os recém-nascidos foram encaminhados para controle no ambulatório de Pediatria Social da mesma instituição e retornavam para o ecocardiograma nas datas agendadas.

O grupo de controle (gestantes não-diabéticas) foi composto por pacientes do ambulatório de Obstetrícia do Hospital de Clínicas, no terceiro trimestre de gestação, que não apresentavam nenhuma alteração na sua gestação. Foram selecionados no ambulatório de triagem, e encaminhadas especificamente para a pesquisa, após concordância. O consentimento livre e esclarecido foi obtido no momento da realização do primeiro exame ecocardiográfico.

Todas as pacientes receberam o laudo ecocardiográfico por escrito após cada exame.

3.7 TÉCNICA DE EXAME E APARELHO

Os exames foram realizados com as gestantes em posição semi-sentada a 45°, em repouso, com luz suave na sala, com exposição do abdome e colocação de gel apropriado.

O estudo cardiológico fetal consistiu de uma análise seqüencial pelo ecocardiograma bidimensional (posição do coração, presença das quatro câmaras cardíacas, análise da via de saída do ventrículo direito e esquerdo), estudo dos fluxos pelos Doppler colorido e espectral e da contração miocárdica pelo Doppler tecidual.

No recém-nascido, os exames foram realizados em posição dorsal, sem sedativo, em repouso e calmo.

O exame consistiu em análise seqüencial pelo ecocardiograma bidimensional (situs atrial, conexão veno-atrial, conexão atrioventricular, conexão ventrículo-arterial e anomalias associadas), estudo do fluxo intracardíaco pelo Doppler espectral e análise de função miocárdica pelo Doppler tecidual.

Utilizou-se o aparelho En Visor[®] da Phillips, com transdutor convexo C 5-2 (3,5-5 MHz) e setorial S 4 (5 MHz) para o recém-nascido.

Todos os exames foram gravados no *Hard Disk* do aparelho e em *Compact Disk* e analisados posteriormente do *Hard Disk*.

3.8 VARIÁVEIS ANALISADAS

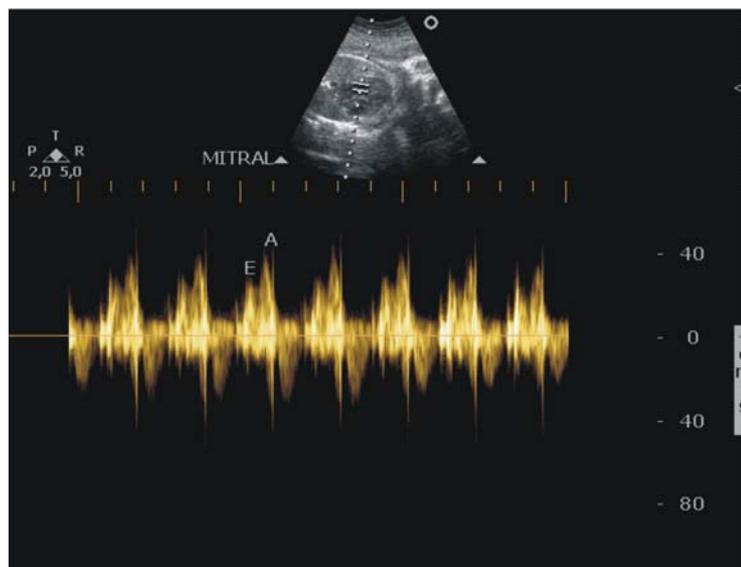
3.8.1 Valva Mitral

O Doppler do fluxo de entrada foi obtido no ponto de coaptação da valva mitral, em posição de quatro câmaras apical.

As medidas realizadas foram:

- Onda E - intervalo da linha de base até o pico da onda E, expresso em centímetros por segundo;
- Onda A - intervalo da linha de base até o pico da onda A, expresso em centímetros por segundo;
- Relação E/A - divisão da velocidade da onda E pela velocidade da onda A (figura 1).

FIGURA 1 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO FLUXO NA VALVA MITRAL



FONTE: A autora

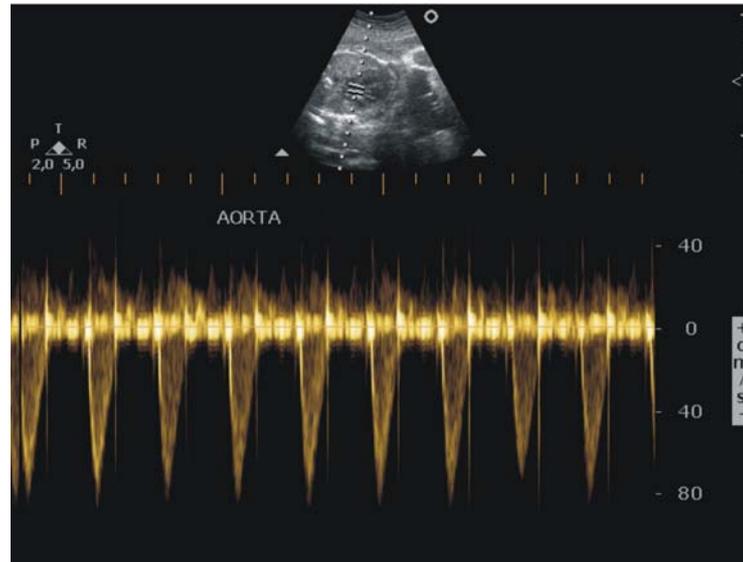
3.8.2 Valva Aórtica

A amostra foi obtida ao nível da valva aórtica, direcionada pelo Doppler colorido, no corte apical de cinco câmaras.

Foram dimensionados:

- Velocidade máxima: intervalo entre a linha de base e o pico máximo da curva e expresso em centímetros por segundo;
- Velocidade média: obtida com tracejado em toda a onda, com valor fornecido pelo equipamento e expresso em centímetros por segundo;
- Integral Velocidade Tempo: obtido automaticamente pelo computador do aparelho, ao tracejar toda a curva e expressa em centímetros;
- Tempo de aceleração: intervalo do início da onda até o seu pico máximo e expresso em segundos;
- Diâmetro da aorta: obtido pelo Modo M, da margem interna de parede superior até a margem internada da parede inferior (figura 2).

FIGURA 2 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO FLUXO NA VALVA AÓRTICA



FONTE: A autora

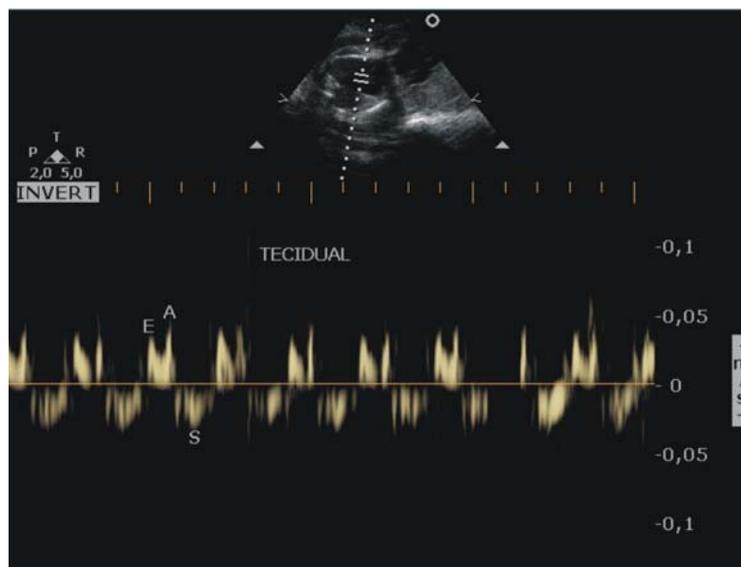
3.8.3 Doppler Tecidual

Foi obtido com Doppler espectral, com o cursor posicionado na região basal do septo interventricular, justa à região posterior do anel da valva mitral.

Foram considerados para análise:

- Onda E': intervalo da linha de base até o pico da onda E', expresso em centímetros por segundo;
- Onda A': intervalo da linha de base até o pico da onda A', expresso em centímetros por segundo;
- Relação E'/A': divisão da velocidade da onda E' pela velocidade da onda A' (figura 3).

FIGURA 3 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO DOPPLER TECIDUAL



FONTE: A autora

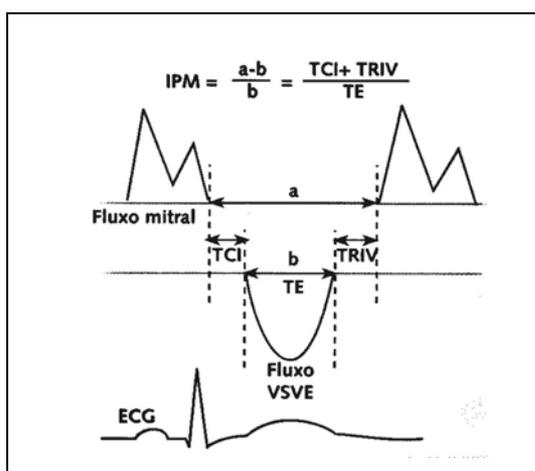
3.8.4 Índice de Performance Miocárdico

O índice de performance miocárdico foi obtido por meio da fórmula:

$$IPM = (a-b)/b$$

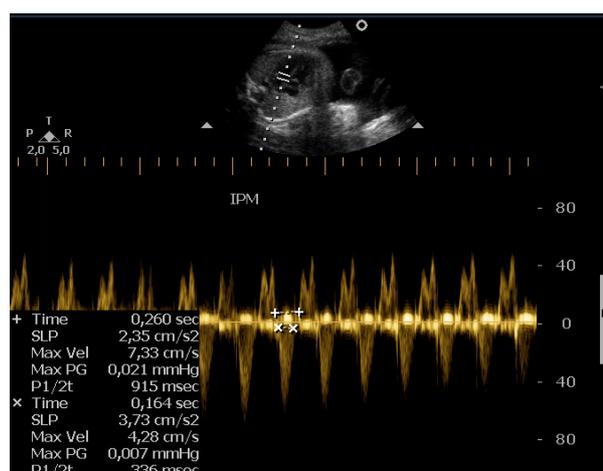
- A variável "a" corresponde ao intervalo em segundos do final da onda A do fluxo da valva mitral até o início da próxima onda E, e corresponde ao somatório do tempo de contração isovolumétrica, do tempo de relaxamento isovolumétrico e do tempo de ejeção. Expresso em segundos.
- A variável "b" corresponde ao tempo de ejeção da valva aórtica, obtido no Doppler do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo, no corte de cinco câmaras. Expresso em segundos (figura 4).

FIGURA 4 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA DA OBTENÇÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA



demonstração gráfica por meio do ecocardiograma

FONTE: Jpn Heart Journal, 1999



FONTE: A autora

3.8.5 Débito Cardíaco

Foi obtido mediante a multiplicação do volume sistólico e da frequência cardíaca, expresso em mililitro por minuto.

- O volume sistólico foi obtido por meio da multiplicação da área da via de saída do ventrículo esquerdo derivado do diâmetro do módulo M e integral de velocidade-tempo do fluxo de saída do ventrículo esquerdo.
- A frequência cardíaca foi calculada no Doppler espectral do fluxo aórtico, utilizando o software do aparelho de ecocardiografia.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, sob o número CEP/HC 909.139/2004-09 no dia 28 de setembro de 2004. Todas as pacientes assinaram o consentimento livre e esclarecido antes da participação do estudo.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel[®] e analisados no programa SPSS[®], comercialmente disponíveis.

Para comparação do grupo diabetes com o grupo controle, nos quatro períodos estudados, foram utilizados o modelo de ANOVA para medidas repetidas com teste a posteriori de Duncan e modelo de ANOVA com teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas de distribuição assimétrica.

Para comparação dos grupos no momento fetal, foi considerada a análise de covariância (ANCOVA), sendo a idade gestacional no exame incluída como covariável.

Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

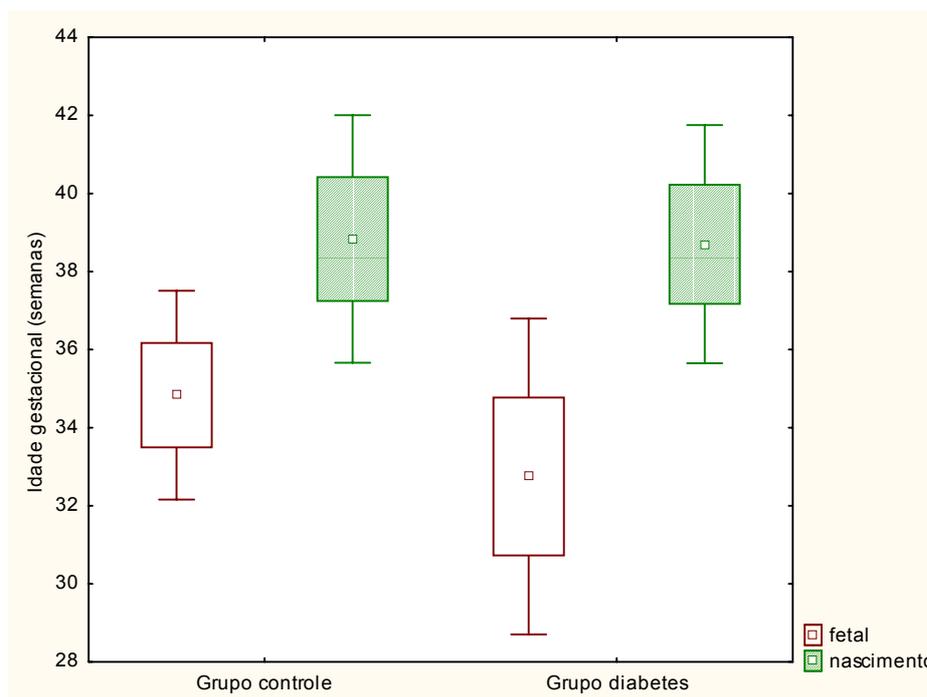
4.1 RESULTADOS DEMOGRÁFICOS

A idade gestacional média dos pacientes estudados no momento do exame ecocardiográfico foi de $33,53 \pm 2,04$ semanas e ao nascimento $38,75 \pm 1,52$ semanas.

No grupo diabetes, a idade gestacional no momento do exame foi $32,75 \pm 2,02$ semanas e no grupo controle foi de $34,83 \pm 1,33$ semanas ($p < 0,01$). Todas as gestantes encontravam-se no terceiro trimestre de gestação.

A idade gestacional ao nascimento foi de $38,70 \pm 1,52$ no grupo diabetes e de $38,83 \pm 1,58$ no grupo controle ($p > 0,05$) (figura 5).

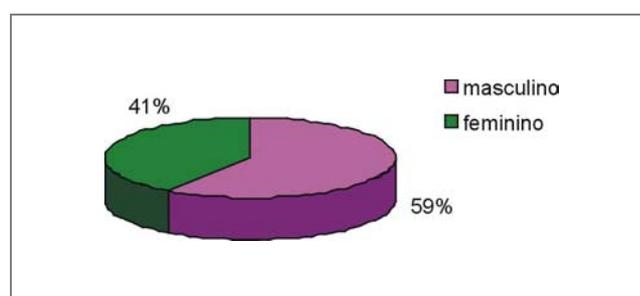
FIGURA 5 - DEMONSTRAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL NO MOMENTO DO EXAME E AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)



Na amostra total 59% dos recém-nascidos (19) eram do sexo masculino.

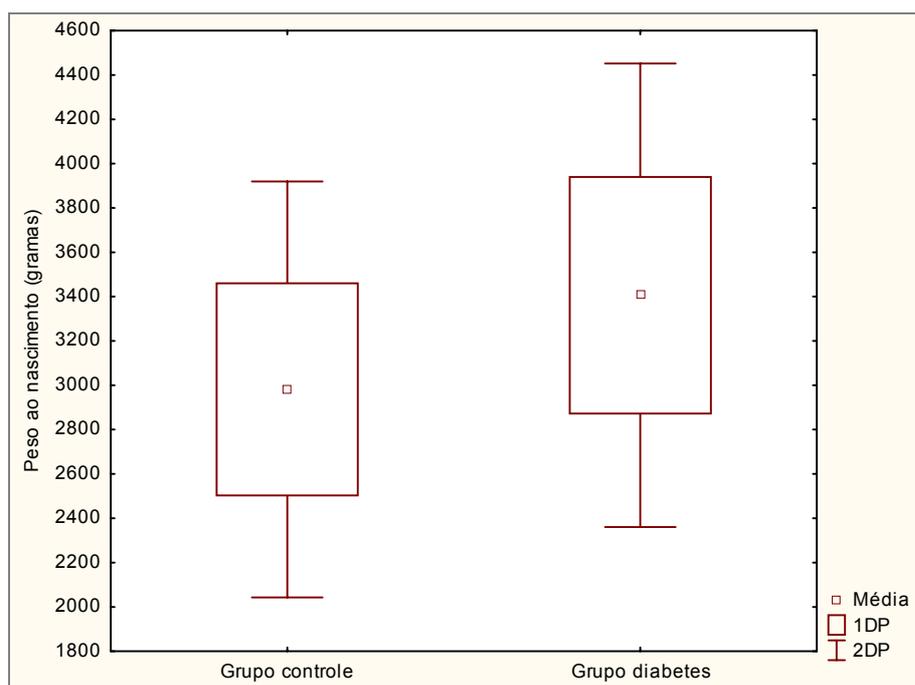
No grupo diabetes, 10 recém-nascidos eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino e no grupo controle, 9 masculinos e 3 femininos, sem diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) (figura 6).

FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DE TODOS PACIENTES, SEGUNDO O SEXO



O peso de nascimento foi em média de $3.246,72 \pm 547,27$ gramas, sendo no grupo diabetes de $3.406,00 \pm 533,66$ gramas e no grupo controle de $2.981,25 \pm 478,68$ gramas ($p<0,05$), sendo todas crianças eutróficas. Somente três crianças nasceram com peso acima de 4.000 gramas, todas no grupo de gestantes diabéticas, que elevaram a média nesse grupo (figura 7).

FIGURA 7 - DEMONSTRAÇÃO DO PESO AO NASCIMENTO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)



4.2 ANÁLISE INTERGRUPOS

4.2.1 Freqüência Cardíaca

No estudo comparativo entre os dois grupos, nos períodos estudados, não se observou diferença estatisticamente significativa na freqüência cardíaca (tabela 1 e figura 8).

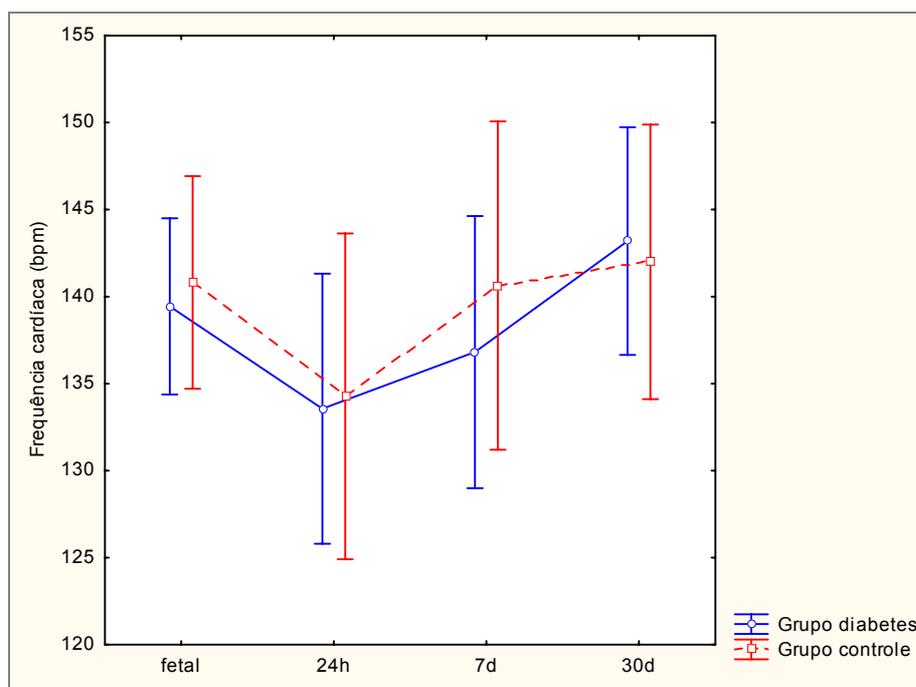
TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

PERÍODO	FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)		p ⁽¹⁾
	Diabetes (n=20)	Controle (n=12)	
Feto	139,90 ± 10,74	140,08 ± 7,44	0,80
24 horas	134,71 ± 17,01	134,25 ± 11,28	0,89
7 dias	136,30 ± 14,77	140,64 ± 16,69	0,49
30 dias	145,26 ± 12,19	142,00 ± 13,62	0,82

(1) ANOVA para medidas repetidas: p<0,05.

Teste a posteriori de Duncan.

FIGURA 8 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO GRUPO DIABETES E CONTROLES NOS PERÍODOS ESTUDADOS



4.2.2 Fluxo Mitral

No estudo comparativo entre os dois grupos, nos períodos estudados, não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis do fluxo mitral (tabela 2; figura 9, 10 e 11).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DAS VELOCIDADES DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

PERÍODO	FLUXO DA VALVA MITRAL (cm/s)		p ⁽¹⁾
	Diabetes (n=20)	Controle (n=12)	
Onda E			
Feto	30,36 ± 6,78	28,42 ± 4,91	0,53
24 horas	52,87 ± 19,00	42,10 ± 9,01	0,05
7 dias	46,79 ± 9,38	46,45 ± 7,11	0,98
30 dias	68,55 ± 16,61	59,50 ± 12,81	0,03
Onda A			
Feto	40,27 ± 10,20	41,57 ± 8,34	0,80
24 horas	60,53 ± 15,45	53,03 ± 8,89	0,13
7 dias	54,54 ± 10,26	57,12 ± 7,44	0,41
30 dias	70,54 ± 10,37	68,31 ± 16,03	0,43
Relação E/A			
Feto	0,78 ± 0,20	0,68 ± 0,08	0,10
24 horas	0,85 ± 0,16	0,79 ± 0,17	0,57
7 dias	0,86 ± 0,12	0,81 ± 0,09	0,49
30 dias	0,97 ± 0,22	0,87 ± 0,10	0,14

(1) ANOVA para medidas repetidas, onda E, onda A e relação E/A: p<0,01.
Teste a posteriori de Duncan.

FIGURA 9 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA E DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

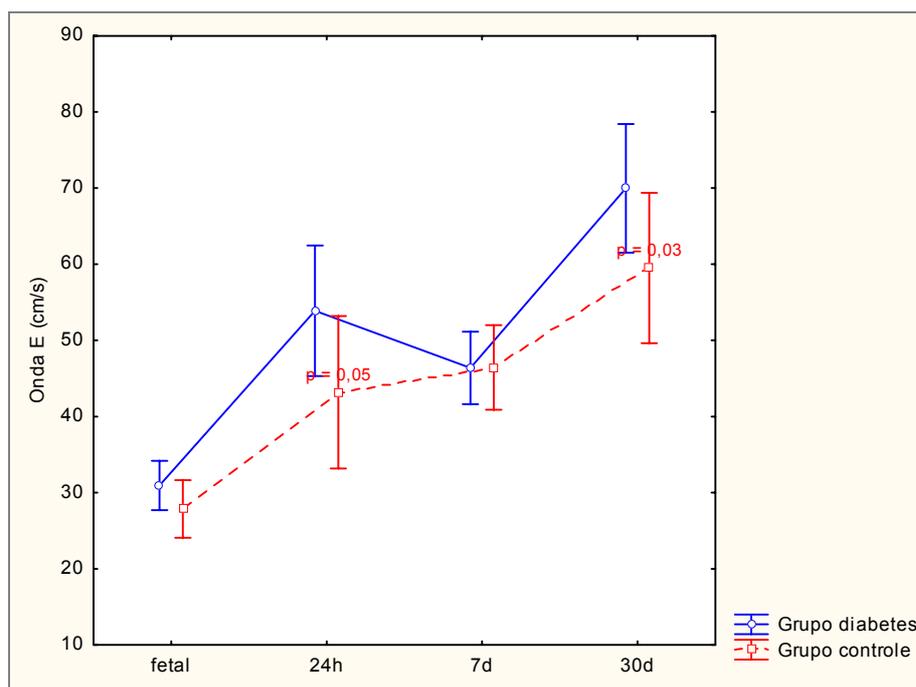


FIGURA 10 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA A DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

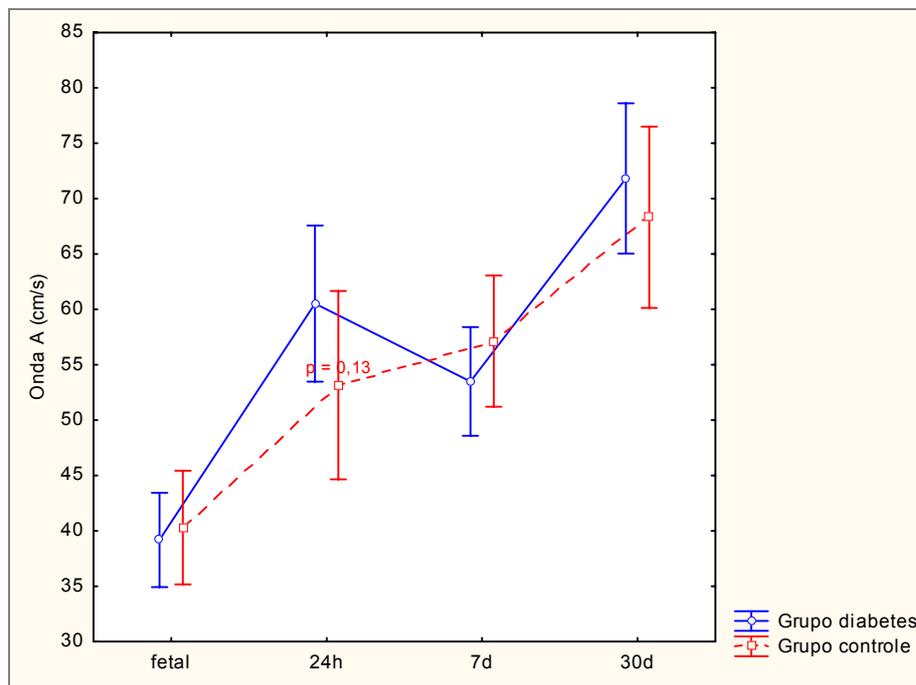
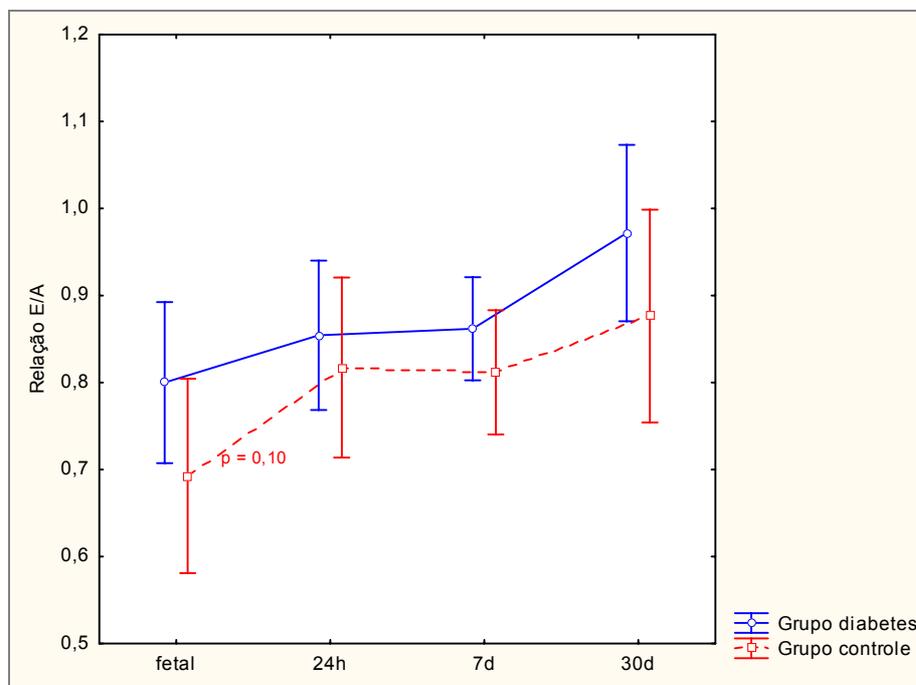


FIGURA 11 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA RELAÇÃO E/A DO FLUXO DA VALVA MITRAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS



4.2.3 Doppler Tecidual

No estudo comparativo entre os dois grupos, nos períodos analisados, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na onda E' e A' e relação E'/A' entre os dois grupos. No período fetal houve diferença entre os dois grupos na medida da onda E' e na medida da onda A', cuja significância estatística desapareceu com o emprego do teste de ANCOVA, que utiliza como co-variável a idade gestacional (tabela 3; figuras 12,13 e 14).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DAS VELOCIDADES MIOCÁRDICAS DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

PERÍODO	DOPPLER TECIDUAL (cm/s)		p ⁽¹⁾
	Diabetes (n=20)	Controle (n=12)	
Onda E'			
Feto	3,86 ± 0,71	4,68 ± 0,73	0,04 ⁽²⁾
24 horas	4,48 ± 1,01	4,60 ± 0,63	0,29
7 dias	4,83 ± 1,20	5,03 ± 0,98	0,37
30 dias	7,48 ± 1,47	6,74 ± 1,46	0,20
Onda A'			
Feto	5,27 ± 1,00	6,47 ± 1,13	0,05 ⁽²⁾
24 horas	6,29 ± 0,97	6,34 ± 1,23	0,53
7 dias	6,44 ± 1,31	6,48 ± 1,52	0,61
30 dias	8,39 ± 2,11	8,17 ± 2,13	0,74
Relação E'/A'			
Feto	0,74 ± 0,08	0,73 ± 0,09	0,82
24 horas	0,70 ± 0,09	0,73 ± 0,10	0,44
7 dias	0,75 ± 0,13	0,78 ± 0,09	0,72
30 dias	0,92 ± 0,21	0,83 ± 0,11	0,05

(1) ANOVA para medidas repetidas, onda E', onda A' e relação E'/A': p<0,01.

Teste a posteriori de Duncan.

(2) Com o teste ANOVA há diferença significativa entres os grupos, porém esta significância desaparece com o emprego da análise de co-variância com o teste de ANCOVA.

FIGURA 12 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA E' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

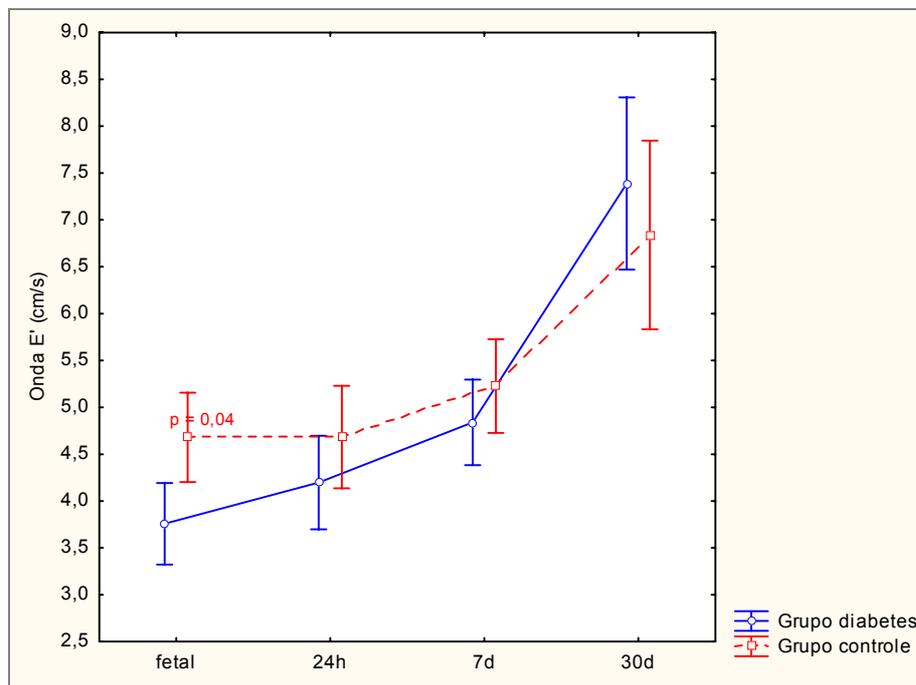


FIGURA 13 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA ONDA A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

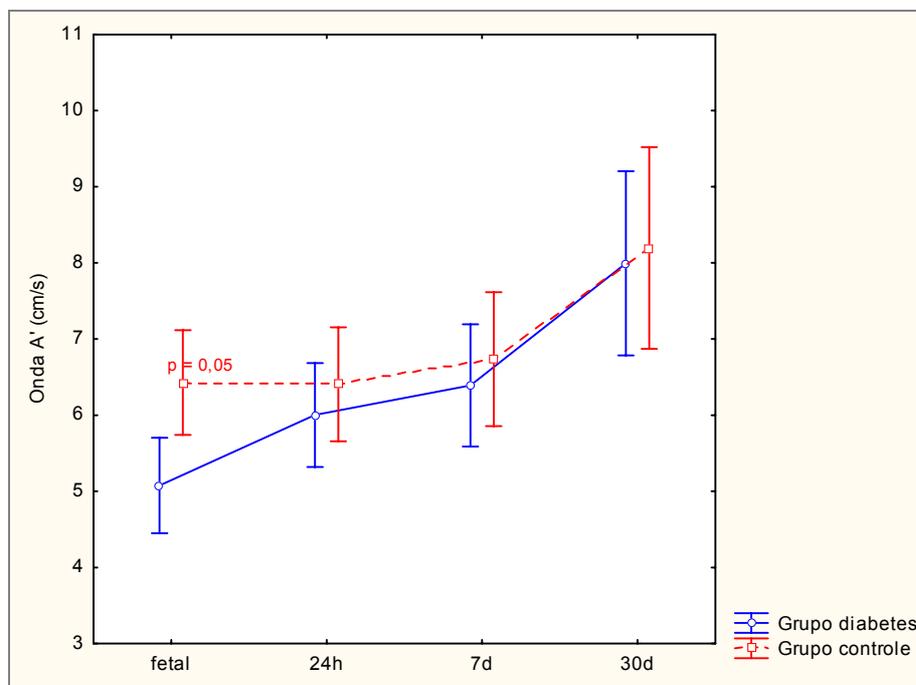
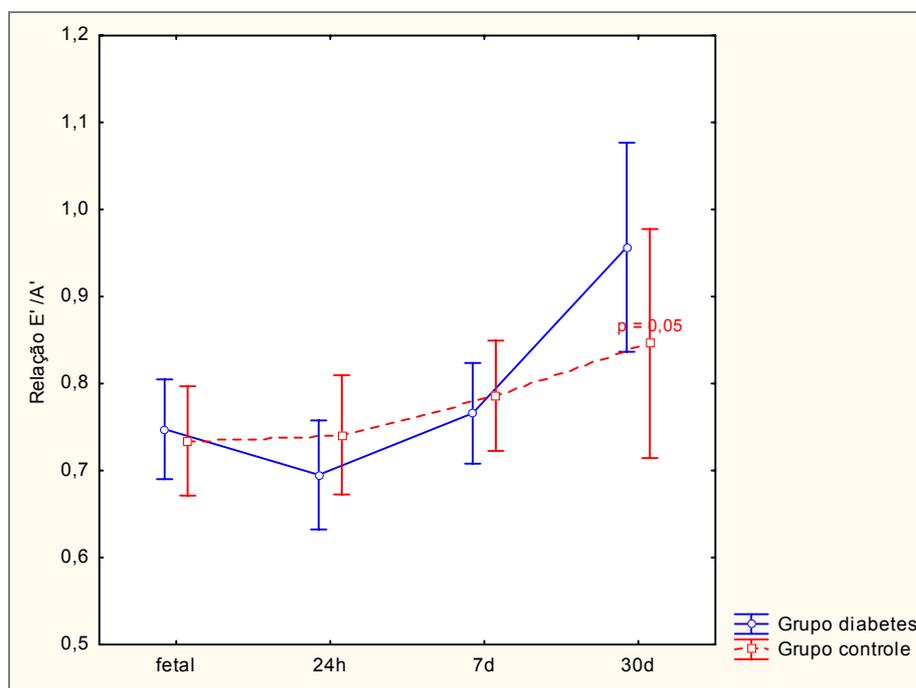


FIGURA 14 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DA RELAÇÃO E'/A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS



4.2.4 Índice de Performance Miocárdica

No estudo comparativo entre os dois grupos o índice de performance miocárdica não evidenciou diferença estatística em nenhum período estudado (tabela 4 e figura 15).

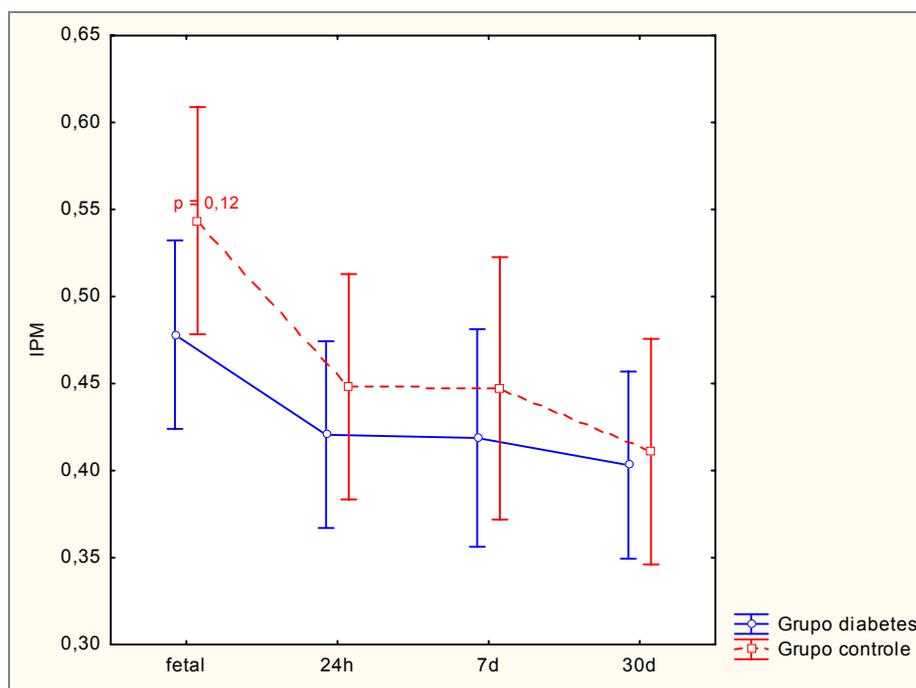
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

PERÍODO	IPM (cm/s)		p ⁽¹⁾
	Diabetes (n=20)	Controle (n=12)	
Feto	0,47 ± 0,12	0,54 ± 0,06	0,12
24 horas	0,42 ± 0,09	0,46 ± 0,11	0,54
7 dias	0,41 ± 0,11	0,44 ± 0,13	0,53
30 dias	0,39 ± 0,09	0,41 ± 0,10	0,85

(1) ANOVA para medidas repetidas: $p < 0,05$.

Teste a posteriori de Duncan.

FIGURA 15 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS



4.2.5 Débito Cardíaco

No estudo comparativo entre os dois grupos o débito cardíaco não mostrou diferença estatisticamente significativa em nenhuma fase analisada (tabela 5 e figura 16).

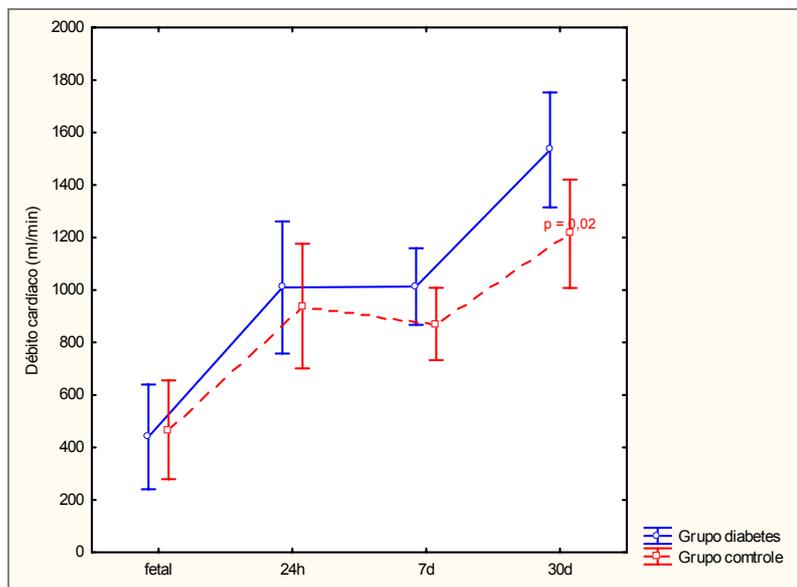
TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO DÉBITO CARDÍACO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS

PERÍODO	DÉBITO CARDÍACO (ml/min)		p ⁽¹⁾
	Diabetes (n=20)	Controle (n=12)	
Feto	474,81 ± 558,71	666,02 ± 400,70	0,31
24 horas	1107,26 ± 618,51	1151,67 ± 265,25	0,81
7 dias	1264,06 ± 280,64	1078,84 ± 394,06	0,13
30 dias	1679,38 ± 666,25	1359,57 ± 494,29	0,16

(1) ANOVA para medidas repetidas: $p < 0,05$.

Teste a posteriori de Duncan.

FIGURA 16 - DISTRIBUIÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E DOS DESVIOS PADRÃO DO DÉBITO CARDÍACO NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE NOS PERÍODOS ESTUDADOS



4.3 ANÁLISE EVOLUTIVA INTRAGRUPO

4.3.1 Fluxo Mitral

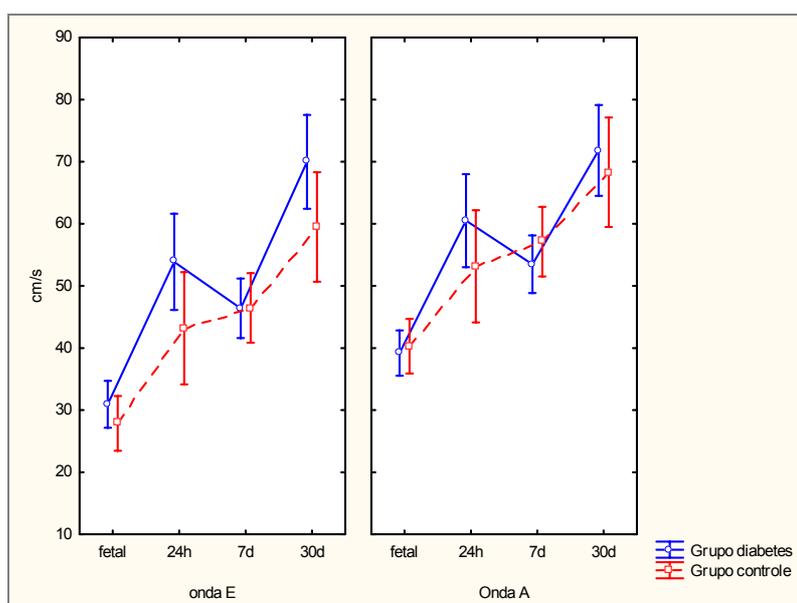
Na análise evolutiva, no **grupo diabetes**, em relação às ondas E e A do fluxo mitral, observou-se uma alteração significativa já na primeira avaliação pós-natal, do período fetal para 24 horas de vida, em ambas as ondas ($p < 0,01$). Houve um aumento ao nascimento, com estabilização na primeira semana, voltando a aumentar com 30 dias de vida. Observou-se também que existe uma aproximação gradual nas ondas, igualando-se com um mês de vida (tabela 2 e figura 17 e 18).

A relação E/A aumentou progressivamente, porém mostrou diferença significativa somente do período fetal para um mês de vida, com valores que foram de $0,78 \pm 0,20$ para $0,97 \pm 0,22$ ($p < 0,01$). Os valores estão demonstrados na tabela 2 e figura 19.

Na análise evolutiva, no **grupo controle**, as ondas E e A do fluxo mitral apresentaram alteração significativa do período fetal para 24 horas de vida ($p < 0,01$). Diferente do grupo de gestantes diabéticas, a aproximação das duas ondas foi menor com 30 dias de vida (tabela 2 e figuras 17 e 18).

A relação E/A do fluxo mitral modificou-se significativamente em relação ao período fetal, com sete dias de vida, variando de $0,68 \pm 0,08$ para $0,81 \pm 0,09$ ($p < 0,01$). Os valores estão demonstrados na tabela 2 e figura 19.

FIGURA 17 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DAS ONDAS E e A DO FLUXO MITRAL (MÉDIAS E DP)



NOTA: ANOVA fatorial, onda E e onda A no grupo diabetes e grupo controle: $p < 0,01$ do período fetal para 24 horas de vida.

FIGURA 18 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA APROXIMAÇÃO DAS ONDAS E e A DO FLUXO MITRAL (MÉDIAS E DP)

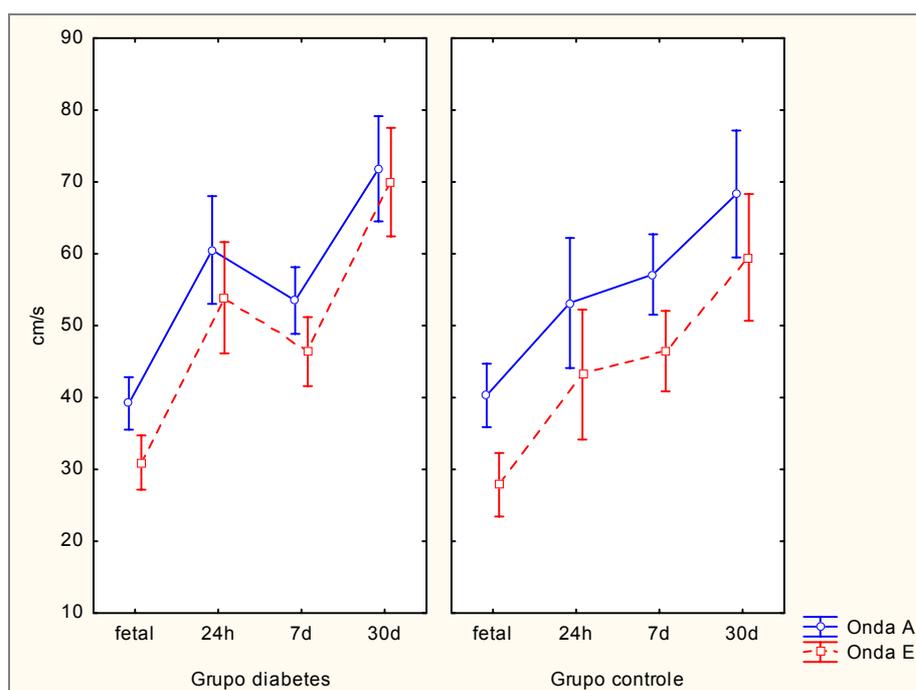
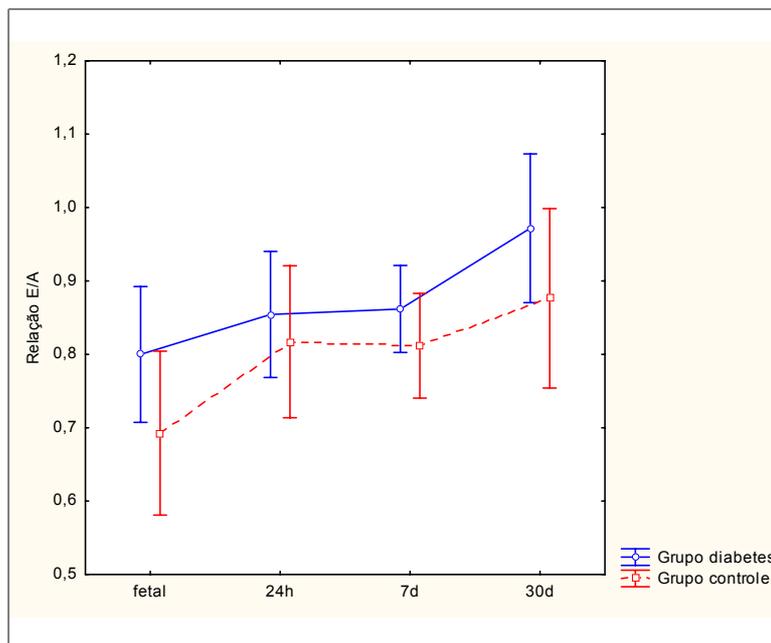


FIGURA 19 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA RELAÇÃO E/A DO FLUXO DA VALVA MITRAL DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE



NOTA: ANOVA fatorial, relação E/A no grupo diabetes $p < 0,01$ do período fetal para 30 dias e no grupo controle $p < 0,01$ do período fetal para 7 dias.

4.3.2 Doppler Tecidual

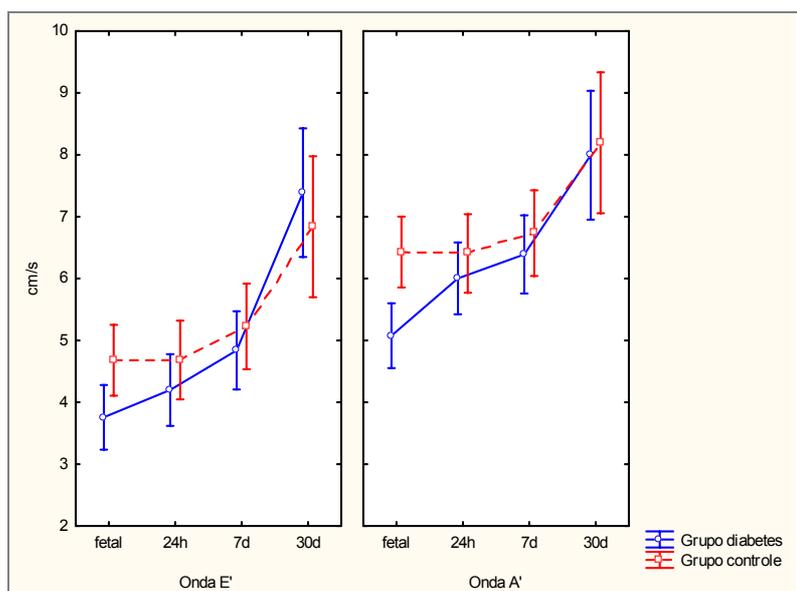
Na análise evolutiva, no **grupo diabetes**, observa-se uma modificação significativa do período fetal para sete dias na onda E' ($p < 0,03$) e na onda A' ($p < 0,01$). Assim como no fluxo mitral, existe uma aproximação das ondas com 30 dias de vida (tabela 3 e figura 20).

A relação E'/A' do Doppler tecidual, porém, só apresentou modificação significativa com um mês de vida, alterando-se de $0,74 \pm 0,08$ para $0,92 \pm 0,21$ ($p < 0,01$). Os valores estão demonstrados na tabela 3 e figura 21.

Na análise evolutiva, no **grupo controle**, em relação às ondas E' e A' do Doppler tecidual, as modificações foram estatisticamente significativas do período fetal para 30 dias ($p < 0,02$) (tabela 3 e figura 20).

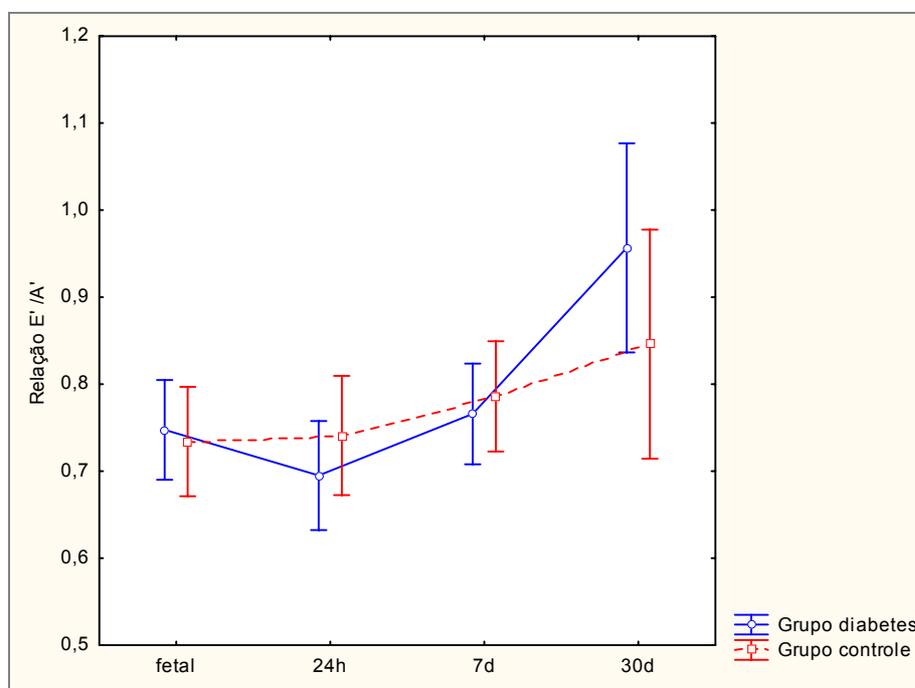
A relação E'/A' diferiu significativamente do período fetal para 30 dias de vida, semelhante ao observado no grupo de gestantes diabéticas ($0,73 \pm 0,09$ para $0,83 \pm 0,11$, $p < 0,02$) (tabela 3 e figura 21).

FIGURA 20 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DAS ONDAS E' e A' DO DOPPLER TECIDUAL NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP)



NOTA: ANOVA fatorial, onda E' e A' no grupo diabetes $p < 0,01$ do período fetal para 7 dias e no grupo controle $p < 0,02$ do período fetal para 30 dias de vida.

FIGURA 21 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DA RELAÇÃO E'/A' DO DOPPLER TECIDUAL DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE (MÉDIAS E DP).



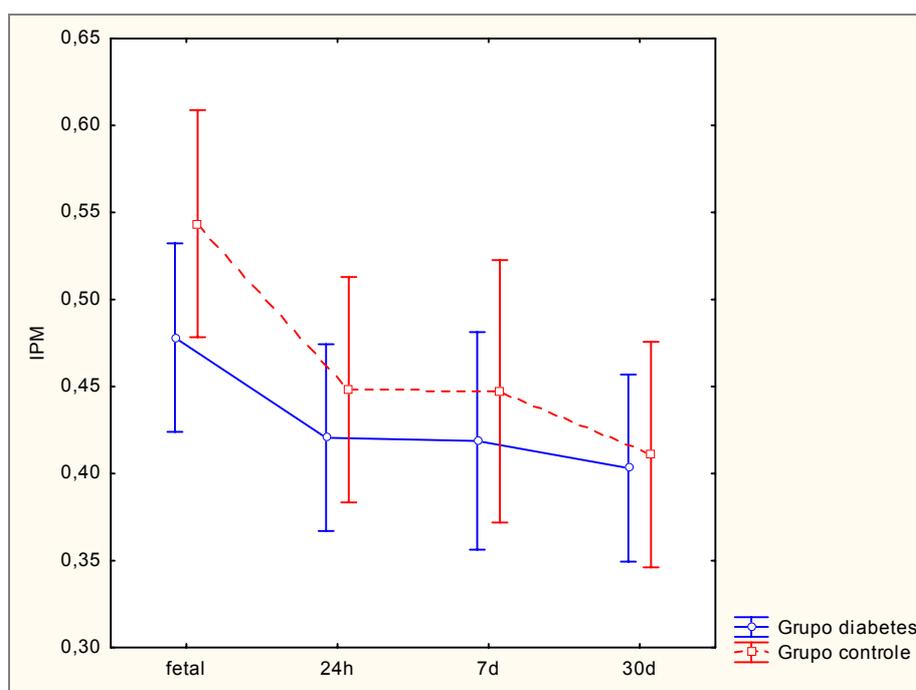
NOTA: ANOVA fatorial a relação E'/A' no grupo diabetes e controle $p < 0,02$ do período fetal para 30 dias.

4.3.3 Índice de Performance Miocárdica

Houve uma diminuição gradual do índice de performance miocárdica, no **grupo diabetes**, com modificação significativa em relação ao período fetal somente com um mês de idade, variando de $0,47 \pm 0,12$ para $0,39 \pm 0,09$ ($p < 0,02$) (tabela 4 e figura 22).

O índice de performance miocárdica, no **grupo controle**, apresentou diminuição estatisticamente significativa do período fetal para 24 horas de vida, de $0,54 \pm 0,06$ para $0,46 \pm 0,11$ ($p < 0,01$) (tabela 4 e figura 22).

FIGURA 22 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE



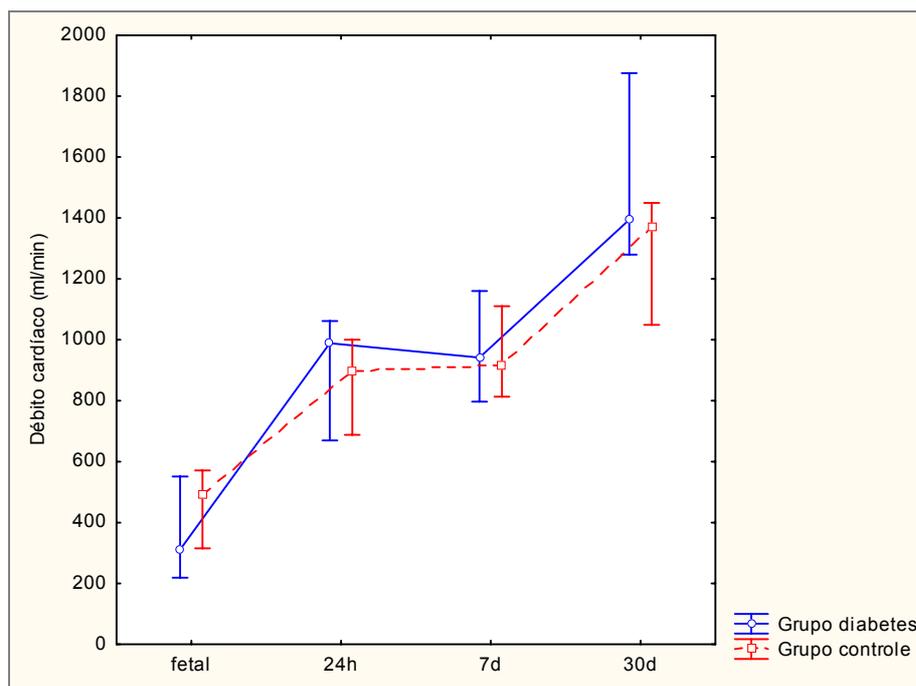
NOTA: ANOVA fatorial o IPM no grupo diabetes $p < 0,02$ do período fetal para 30 dias de vida e no grupo controle $p < 0,01$ do período fetal para 24 horas de vida.

4.3.4 Débito Cardíaco

Na análise evolutiva observa-se uma modificação significativa do período fetal para 24 horas de vida, no **grupo diabetes** ($p < 0,01$) (tabela 5 e figura 23).

No **grupo controle**, a modificação foi estatisticamente significativa do período fetal para 24 horas ($p < 0,01$) (tabela 5 e figura 23). Assim como outras medidas acima analisadas, observa-se aumento do débito cardíaco logo após o nascimento, estabilização na primeira semana de vida e novo aumento com um mês de vida.

FIGURA 23 - DEMONSTRAÇÃO EVOLUTIVA DO DÉBITO CARDÍACO DO PERÍODO FETAL PARA 30 DIAS DE VIDA NOS GRUPOS DIABETES E CONTROLE



NOTA: ANOVA fatorial no grupo diabetes e grupo controle $p < 0,01$ do período fetal para 24 horas de vida.

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostra que as funções cardíacas sistólica, diastólica e global comportam-se de forma semelhante entre os filhos de gestantes diabéticas compensadas e de gestantes não-diabéticas, durante o período de transição compreendido entre o terceiro trimestre de gestação e o primeiro mês de vida.

As modificações fisiológicas e anatômicas que ocorrem durante o período fetal vêm sendo estudadas e documentadas por meio do ecocardiograma desde os anos 80 (MACKLON, HOP e WLADIMIROFF, 1998; REECE e HOBBS, 1986; SMITH et al., 1997; DEORARI et al., 1989; GUTGESELL, SPEER e ROSENBERG, 1980). Sabe-se atualmente que muitos fatores intrínsecos e extrínsecos podem estar relacionados com as alterações presentes durante o período fetal e neonatal.

A transição da circulação fetal em paralelo para a circulação neonatal em série, a interrupção da circulação placentária e o fechamento dos *shunts* fisiológicos, como o canal arterial, o ducto venoso e o forame oval, são os principais responsáveis pelas modificações fisiológicas intrínsecas neste período de transição (FRIEDMAN e FAHEY, 1993; TEITEL, 1988). Entre os fatores intrínsecos, há ainda as alterações do metabolismo do cálcio e das fibras de colágeno, que são responsáveis pela complacência e elasticidade miocárdica (FISHER, 1998). Acredita-se que no período fetal exista uma menor quantidade de cálcio entrando na célula através do retículo sarcoplasmático e um predomínio da α miosina, o que explica a diferença na contratilidade miocárdica com relação ao período extra-uterino. Há, ainda, uma predominância das fibras do colágeno tipo I, o que leva à rigidez e à redução da complacência miocárdica fetal (FISHER, 1998).

Os fatores extrínsecos como diabetes melito, crescimento intra-uterino restrito e hipertensão arterial, além de provocarem distúrbios metabólicos inerentes às respectivas doenças, alteram as resistências sistêmica e pulmonar, que podem ser as responsáveis pelas modificações das funções sistólica e diastólica que

ocorrem na transição do feto para o neonato (ZIELINSKY et al., 1997; ROBERT et al., 1976; RELLER et al., 1985).

Apesar do controle rigoroso do diabetes melito, existem alterações decorrentes da hiperinsulinemia fetal que levam à macrosomia neonatal, mesmo com hemoglobina A1c normal (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1992). Isso ocorre devido ao aumento da insulina no período pós-prandial imediato e a alterações no seu metabolismo (de VECIANA et al., 1995). Observam-se também modificações na função diastólica do ventrículo esquerdo, aumento do fígado e aumento dos pesos cardíaco e fetal, principalmente nos períodos fetal e neonatal (KOZÁK-BÁRÁNY et al., 2000).

O diabetes materno induz à mudanças no metabolismo fetal e na homeostase circulatória, em parte, secundárias à hiperglicemia e à modificações na função placentária. Ocorre aumento no metabolismo oxidativo, hipóxia, aumento no peso placentário e policitemia. Estas duas últimas alterações são mecanismos adaptativos que protegem o feto do quadro hipoxêmico (HORNBERGER, 2006).

Com relação aos fetos de gestantes diabéticas bem controladas, a literatura é conflitante. Segundo Weber, Botti e Baylen, em 1994, esses fetos e recém-nascidos com 48 a 72 horas de vida apresentam coração, peso corporal e frequência cardíaca semelhantes aos fetos e recém-nascidos de gestantes não-diabéticas. No que diz respeito à função diastólica, ocorre aumento da relação E/A do período de 20 a 26 semanas de gestação para 48 a 72 horas de vida, porém essa mudança é mais precoce nos fetos normais; entretanto, não se observam diferenças significativas entre esses dois grupos.

Rizzo, Arduini e Romanini, em 1992, demonstraram que mesmo com controle adequado do diabetes melito, pode ocorrer crescimento cardíaco acelerado com desorganização das miofibrilas e conseqüentemente alteração no desenvolvimento da função cardíaca no período fetal. Analisaram o septo interventricular, as paredes laterais do ventrículo direito e do esquerdo, os fluxos na valva mitral, na aorta ascendente e na artéria pulmonar entre 20 e 36 semanas de gestação e observaram que os fetos de gestantes diabéticas apresentam aumento acelerado do coração,

principalmente do septo interventricular no último trimestre de gestação, além de alteração na função diastólica. Os autores acreditam que a gênese da alteração da função diastólica pode ser o aumento da pré-carga e a policitemia ou a alteração na complacência secundária à hipertrofia da parede. Observaram, também, aumento na velocidade nas vias de saída dos ventrículos, o que pode ocorrer por diminuição do seu diâmetro, diminuição da pós-carga, aumento na contratilidade ou aumento no volume de fluxo. Essa diferenciação é muito difícil de ser feita no período fetal. Demonstraram ainda que, mesmo com controle rigoroso da glicemia materna, ocorre aumento do septo interventricular e das paredes laterais, o que pode estar associado com anormalidades na função diastólica, e concluíram que outros estudos em recém-nascidos seriam importantes para esclarecer as alterações na função diastólica no período fetal e suas conseqüências no período neonatal.

A presença dessas modificações é mais evidente no grupo de gestantes diabéticas não-controladas, com maior risco de desenvolvimento de disfunção miocárdica secundária a hipertrofia septal, como descrevem muitos autores em seus estudos de Doppler-ecocardiograma, com análise do fluxo mitral, do Doppler tecidual e do índice de performance miocárdica ou índice de Tei (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1992; MACKLON, HOP e WLADIMIROFF, 1998; ZIELINSKY et al., 2004; MASAKI et al., 2006).

Os conhecimentos atuais sugerem que a melhora na função cardíaca no período neonatal está associada a maiores concentrações de miofibrilas, de receptores de membrana do sarcolema e de retículo sarcoplasmático, ao aumento do volume do cardiomiócito, ao predomínio da β miosina e à maior concentração de cálcio celular devido ao maior número de proteína reguladora de cálcio por unidade de volume do coração, o que melhora o relaxamento e a complacência ventricular. Acredita-se, portanto, que todo o processo de melhora do desempenho cardíaco neste início da vida extra-uterina se deve à rápida transformação celular e metabólica (GINGELL, 1992; FISHER, 1998; GARDINER, 2005).

Esse mecanismo celular acima descrito é muito importante no entendimento da função miocárdica, porém existem outros fatores pouco estudados, mas também

importantes, que podem estar envolvidos nas modificações da função cardíaca que ocorrem do período fetal para o período neonatal.

Há um aumento da pré-carga ao ventrículo esquerdo secundário a transformação da circulação em paralelo para a circulação em série, o que é muito mais pronunciado nos filhos de mães diabéticas, devido ao aumento da volemia no período fetal (TEITEL e RUDOLPH, 1985).

A presença dos pulmões com líquido no período fetal restringe a distensibilidade ventricular o que pode ser mais exacerbada nos fetos de gestantes diabéticas por aumento do coração. Miyague, Guidini e Miyague, em 1997, mostraram que a função cardíaca se altera com a respiração no período fetal. Há um aumento da complacência do ventrículo esquerdo durante a inspiração, com modificações no retorno venoso e no volume ventricular final, secundária a diminuição da pressão intratorácica.

Diferenças nos padrões das circulações sistêmicas entre os fetos de gestantes diabéticas e gestantes não-diabéticas estão também relacionadas às alterações da função placentária e à resistência vascular sistêmica (ZIMMERMANN, KUJANSUU e TUIMALA, 1994). Com o nascimento há extinção da circulação placentária, e a adaptação ao novo sistema circulatório, provavelmente, se fará de maneira diferente.

Com esses conhecimentos, este estudo tenta demonstrar que modificações bruscas que ocorrem ao nascimento podem ser devidas mais a alterações periféricas e extracardíacas, do que a alterações intrínsecas do miocárdio.

Este estudo foi composto de gestantes no terceiro trimestre de gestação, e recém-nascidos analisados com 24 horas, uma semana e um mês de vida. Para tanto, foram utilizados dois grupos de gestantes, diabéticas e não-diabéticas.

Diferente dos trabalhos de Rizzo, Arduini e Romanini e Weber, Botti e Baylen, em que todas as gestantes apresentavam diabetes melito tipo I, a amostra do presente estudo foi composta de 13 gestantes insulino-dependentes e 7 gestantes com diabetes gestacional com tratamento apenas dietético.

Neste grupo de estudo foram selecionados somente fetos de gestantes diabéticas sem hipertrofia septal. A média da espessura septal foi significativamente

menor que no grupo controle, embora dentro dos limites da normalidade em ambos os grupos estudados. Estas gestantes foram acompanhadas dentro da rotina do Programa "Mãe Curitibana", como citado anteriormente.

O peso dos recém-nascidos ao nascimento também foi maior no grupo de filhos de mães diabéticas, embora todos os recém-nascidos estivessem dentro do peso adequado para o nascimento, sem representar macrossomia neonatal, que é caracterizada pelo peso acima do 95.º percentil para a idade (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTIC, 2000). Nenhum dos recém-nascidos necessitou de reanimação ou internação em Unidade de Terapia Intensiva, e o controle da glicemia foi realizado de rotina. Não houve nenhum caso de hipoglicemia sintomática ou outras complicações como o *distress* respiratório, comuns nestes neonatos.

Apesar de a amostra de controles não ter sido emparelhada pelo sexo, não houve diferença entre os dois grupos. A frequência cardíaca foi constante, sem alteração significativa em nenhum dos períodos analisados.

Vários trabalhos foram desenvolvidos para estudo da função cardíaca com utilização do fluxo da valva mitral, do Doppler tecidual e do índice de performance miocárdica (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991, 1992; WEINER et al., 1997; MIYAKE, 2001; ZIELINSKY, 2002; MASAKI et al., 2006; HARADA et al., 1999; TSUTSUMI et al., 1999; EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001). Os valores desses estudos têm sido usados como referência de normalidade para trabalhos atuais. No entanto, as interpretações desses dados para referenciar disfunção miocárdica têm como princípio os conhecimentos nos pacientes adulto, que fisiologicamente é diferente do feto.

Este estudo demonstrou que as análises do fluxo mitral, do Doppler tecidual e do índice de performance miocárdica são reproduzíveis no período fetal e neonatal, como mostra a literatura (TSUTSUMI et al., 1999; EIDEM, EDWARDS e CETTA, 2001; PALADINI et al., 2000; FRIEDMAN et al., 2003 e MASAKI et al., 2006). Os valores semelhantes encontrados nos dois grupos analisados, em todos os períodos, demonstram que, com controle adequado da glicemia, o funcionamento cardíaco é aparentemente igual, assim como o desenvolvimento fetal e neonatal.

Os índices da função diastólica entre os dois grupos mostram-se similares nos períodos analisados, e o comportamento evolutivo intragrupo exibiu algumas diferenças.

No fluxo mitral, a onda E e a onda A aumentaram significativamente com 24 horas de vida em relação ao feto, refletindo, provavelmente, o aumento brusco do volume de enchimento da cavidade ventricular esquerda e a melhora da complacência pela perda do fator restritivo pulmonar. O aumento nominal destas variáveis continuou progressivo durante o primeiro mês de vida, supostamente, por fatores ligados à maturidade miocárdica (KOZÁK-BÁRÁNY et al., 2004).

A relação E/A pós-nascimento modificou-se significativamente aos 7 dias em relação ao período fetal, nos filhos de gestantes não-diabéticas, sendo que nos recém-nascidos filhos de diabéticas ocorreu com 30 dias. Nos dois grupos a relação E/A manteve-se menor que um, mesmo com 30 dias de vida, porém com uma maior aproximação das duas ondas no final do primeiro mês nos dois grupos. Isto corrobora a idéia de que fatores miocárdicos de maturidade exercem grande influência na melhora da função miocárdica diastólica no final do período neonatal.

Em fetos de gestantes diabéticas há um aumento no débito cardíaco e no peso fetal, contribuindo para as diferenças nas velocidades dos fluxos, quando comparados com os fetos de gestantes não-diabéticas. Mayhew, em 2002, mostra que ocorre um aumento no tamanho da placenta relativo ao peso fetal, com aumento do volume capilar, da área e comprimento com aumento da angiogênese feto-placentária. Portanto, ocorre o aumento do débito cardíaco biventricular em relação ao peso fetal, alterando conseqüentemente a função ventricular longitudinal que pode ser devido ao aumento do fluxo placentário. Por isso, autores como Gardiner et al. sugerem que as alterações da função cardíaca que ocorrem nos fetos de gestantes diabéticas refletem mais um processo cardiovascular fetal adaptativo do que processo miopático.

Em concordância com Gardiner, a idéia que se defende neste estudo é que as modificações do fluxo mitral encontradas não representam somente alterações da função miocárdica, mas traduzem o momento da transformação e da adaptação da circulação para a vida extra-uterina.

Alguns autores utilizam medidas do fluxo mitral para mostrar a maturidade miocárdica fetal. Rizzo, Arduini e Romanini mostram que a relação E/A do fluxo mitral modifica-se com o avanço da gestação, aproximando-se de um, no terceiro trimestre (RIZZO, ARDUINI e ROMANINI, 1991, 1992; MACKLON, HOP e WLADIMIROFF, 1998). Para eles, estas mudanças se devem à melhora na complacência ventricular ao longo da gestação, expressada pelo maior aumento da onda E e poucas modificações na onda A, ou seja, a contração atrial. Estas alterações são mais significativas em gestantes diabéticas descompensadas.

Outros índices utilizados para estudo da função diastólica têm mostrado a mesma evolução. Zielinsky et al. verificaram uma diminuição da excursão do "*septum primum*" em fetos com alteração no enchimento ventricular esquerdo por hipertrofia, como ocorre nos fetos de gestantes diabéticas. O forame oval funciona como comunicação entre o coração direito e esquerdo, e a mobilidade do "*septum primum*" pode refletir a pressão atrial esquerda, sendo sua excursão menor em caso de menor complacência e ou relaxamento ventricular. Este índice não pôde ser utilizado neste trabalho, devido à perda de sua validade com a modificação fisiológica que ocorre após o nascimento.

O estudo ora apresentado não teve como objetivo a avaliação evolutiva no período gestacional, somente análise do terceiro trimestre para visualização das modificações que ocorrem com o nascimento. A pesquisa da literatura apontou que são poucos trabalhos que mostram a evolução destas variáveis no período transicional (WEBER, BOTTI e BAYLEN, 1994; RELLER et al., 1985; DEORARI et al., 1989).

Kozák-Bárány et al., em 2004, analisaram por meio de ecocardiograma modo M e Doppler espectral do fluxo mitral, as funções sistólica e diastólica de recém-nascidos, filhos de gestantes diabéticas tipo I e tipo gestacional controladas, comparando-as com recém-nascidos de gestantes não-diabéticas. Foram encontradas modificações maiores na onda E que na onda A, referidas como melhora no relaxamento e na complacência ventricular. As maiores modificações na onda E ocorreram no primeiro mês de vida, porém, estas mudanças continuaram até 6 meses de vida,

de maneira menos acentuada nos 5 meses seguintes. Os autores sugerem que a onda E pode aumentar durante todo primeiro ano de vida. Demonstraram também aumento na onda A no período neonatal com estabilização nos meses seguintes. Estas observações foram também referidas por outros autores (HARADA et al., 1995; SCHMITZ et al., 1998).

Com os dados desse trabalho pode-se concordar, em princípio, com as idéias desses autores, porém os aumentos observados logo após o nascimento devem ser analisados independentemente da função miocárdica, como sugerido anteriormente.

A suposição de que a melhora da função miocárdica devido à maturidade miocárdica se faz mais tardiamente encontra-se apoiada nos resultados obtidos com a análise do Doppler tecidual.

O Doppler tecidual é o método que sofre menor influência de fatores periféricos como pré-carga, pós-carga e frequência cardíaca (HARADA et al., 1999; REED et al., 1986 e 1990; PALADINI et al., 2000; MASAKI et al., 2006). Tem sido usado atualmente como o melhor índice para análise da função miocárdica, pois expressa o movimento miocárdico.

Não foram observadas diferenças entre os dois grupos nas variáveis estudadas do Doppler tecidual, em nenhuma fase analisada. Na análise evolutiva, foram observados, no grupo diabetes, aumento significativo da onda E' e da onda A' do período fetal para 7 dias de vida. Nos filhos de gestantes não-diabéticas, não houve alterações precoces em nenhuma das ondas, que se modificaram significativamente somente com 30 dias. Estas diferenças ocorreram pela menor velocidade destas ondas no período fetal em comparação com o grupo controle, que não devem ser consideradas significativas, visto que existiu um viés na interpretação devido à idade gestacional, e que foi confirmado com a aplicação do teste de ANCOVA. Outra explicação possível a que se chegou neste estudo é que o coração de fetos de gestantes diabéticas apresenta menor mobilidade miocárdica, devido à maior restrição sofrida pelo aumento do tamanho secundário à volemia.

A relação E'/A' em ambos os grupos só se alterou com 30 dias de vida, sugerindo, portanto, que a maturação miocárdica ocorre mais tardiamente, independente da presença ou ausência de diabetes melito.

Estes dados são semelhantes à de Kozák-Bárány, que mostraram que a maturidade miocárdica se faz primordialmente e de maneira progressiva no primeiro mês de vida, com melhora do relaxamento e da complacência ventricular.

A modificação significativa do fluxo mitral nas primeiras horas de vida e o alcance da maturidade miocárdica no final do primeiro mês de vida auxiliam de maneira significativa na melhora da função cardíaca quando se analisa o débito cardíaco. Com o nascimento observa-se aumento significativo do débito cardíaco nos dois grupos, que é contínuo durante o primeiro mês.

O aumento do débito cardíaco esquerdo logo após o nascimento pode ser explicado pelo aumento da pré-carga e pela melhora da complacência ventricular pelo desaparecimento do fator constritivo do coração (MIYAGUE, GUIDINI e MIYAGUE, 1997). Este fenômeno de adaptação pode ser referenciado, com o platô que ocorre após esta mudança, durante a primeira semana. O aumento progressivo que ocorre em seguida, até o final do primeiro mês, provavelmente, deve-se às alterações celulares que levam à maturação do miocárdio, sugeridas neste trabalho pela mudança significativa do Doppler tecidual alcançada com 30 dias de vida. O metabolismo acelerado provocado pelo alto índice de insulina ocasiona uma maturidade celular mais precoce, o que pode explicar a melhor complacência do ventrículo esquerdo no período de 30 dias; note-se que há diferença no comportamento do débito cardíaco entre os dois grupos, sendo maior no grupo de filhos de gestantes diabéticas.

As modificações fisiológicas também foram estudadas em fetos por meio do índice de performance miocárdica. Tsutsumi et al. sugeriram que mudanças na maturação do ventrículo esquerdo e modificações globais na função ventricular esquerda podem estar relacionadas a alterações no desenvolvimento do miocárdio fetal. Mostraram que o índice de performance miocárdica parece ser independente da idade gestacional, não varia com frequência cardíaca e independe da geometria ventricular. Demonstraram,

ainda, que, em fetos de gestantes diabéticas, este índice é maior em comparação com um grupo de fetos de gestantes não-diabéticas, além disso, observaram que o lado direito do coração é maior que o lado esquerdo, por diferença na função ventricular e na maturação antes do nascimento. O índice de performance miocárdica aumenta imediatamente ao nascimento, por causa da hipóxia intraparto e diminui com 24 horas refletindo modificação no volume cardíaco, secundário ao aumento no fluxo pulmonar, à diminuição da resistência vascular pulmonar e à mudança da circulação sistêmica.

Cui e Roberson, em 2006, analisaram o índice de performance miocárdica do período de 1 dia de vida até 18 anos. Verificaram que os efeitos da idade, da frequência cardíaca e da superfície corpórea não são significantes clinicamente.

No presente trabalho, o índice de performance miocárdica não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, em nenhum período analisado. Porém, na análise evolutiva, houve uma diminuição progressiva, com modificação significativa com 30 dias de vida no grupo diabetes e no grupo controle, com 24 horas de vida.

Outros trabalhos mostram que o índice de performance miocárdica pode ser influenciado por fatores como pré-carga e pós-carga (MOLLER, POUSEN e EGSTRUP, 1999; LAVINE, 2005) e fatores intrínsecos. Como nos fetos de gestantes diabéticas há hipervolemia e alteração no comportamento periférico da circulação, provavelmente esses fatores tenham influenciado no retardo da normalização deste índice no período neonatal. No grupo de gestantes não diabéticas a diferença ocorreu mais precocemente, pela rápida adaptação circulatória.

Em uma análise global de todas as variáveis estudadas, observou-se que existem diferenças pontuais entre os dois grupos, no entanto, os comportamentos evolutivos são semelhantes. No fluxo mitral, os dois grupos mostram uma convergência das ondas E e A com 30 dias, comportamento semelhante às ondas E' e A' do Doppler tecidual. O débito cardíaco aumenta e o índice performance miocárdica diminui. As diferenças encontradas parecem não ter interferido na evolução clínica

dos recém-nascidos filhos de gestantes diabéticas bem controlada, que foi similar a dos recém-nascidos de gestantes não-diabéticas.

Enfim, os dados deste estudo demonstram que o controle do diabetes melito durante a gestação é fundamental no desenvolvimento e na maturação do aparelho cardiovascular de fetos e recém-nascidos. No entanto, não é possível afirmar que em filhos de gestantes diabéticas não tratadas e mal controladas, o aparelho cardiovascular tenha a mesma evolução, haja vista as alterações anatômicas conhecidas, como a hipertrofia miocárdica.

Este estudo pode contribuir na compreensão da fisiopatologia das complicações respiratórias freqüentes em filhos de gestantes diabéticas como o *distress* respiratório e a taquipnéia transitória do recém-nascido. Nesses distúrbios, existe sempre o envolvimento do edema pulmonar, que pode estar relacionado com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Por isso, outros trabalhos serão necessários para melhor compreensão da função cardíaca durante o período adaptativo e suas repercussões tardias. A elaboração de um escore de risco com os achados ecocardiográficos obtidos no período fetal e transicional poderá ser utilizado na prevenção e no tratamento de possíveis complicações neonatais.

5.1 LIMITAÇÕES DO TRABALHO

A pesquisa sofreu algumas limitações, aqui relacionadas para cumprir com um dos requisitos necessários a qualquer estudo, a precisão. Ademais, tais limitações não influenciaram nos resultados obtidos pelo estudo, como bem se assemelharam os dados da literatura.

Dificuldades técnicas, como falta de comunicação das pacientes internadas, abandono dos pais, apesar da assinatura do consentimento livre e esclarecido e ausência de ambulatório específico para gestação de baixo risco, reduziram o número de pacientes estudadas na pesquisa.

As medidas foram realizadas somente por um único observador, sem análise intra e interobservador. Isso não pôde ser corrigido durante o desenvolvimento da pesquisa, pois o aparelho determinado para o estudo não permitiu a análise retrospectiva dos exames gravados em *Compact Disk*.

O índice de performance miocárdica deste estudo foi realizado pelas medidas alternativas, sem considerar isoladamente o tempo de contração isovolumétrica e o tempo de relaxamento isovolumétrico.

O estudo do Doppler tecidual foi realizado somente na região septal.

6 CONCLUSÕES

6.1 CONCLUSÃO GERAL

Este estudo mostra que as funções cardíacas, sistólica, diastólica e global comportam-se de forma semelhante entre os filhos de gestantes diabéticas compensadas e filhos de gestantes não-diabéticas, durante o período de transição do terceiro trimestre de gestação para o primeiro mês de vida.

6.2 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

1. A adaptação do fluxo da valva mitral, da circulação fetal para a circulação neonatal, no estudo comparativo dos dois grupos estudados, não mostrou alteração estatisticamente significativa em nenhum dos períodos estudados.
2. O débito cardíaco esquerdo nos filhos de gestantes diabéticas e filhos de gestantes não-diabéticas foi semelhante no período transicional.
3. A função cardíaca global, medida pelo índice de performance miocárdico e o Doppler tecidual não apresentou diferença estatisticamente significativa, entre os dois grupos, em nenhum dos períodos analisados, porém o IPM diminuiu mais tardiamente no grupo diabetes que no grupo controle.
4. As modificações no fluxo da valva mitral ocorreram do período fetal para 24 horas de vida nos dois grupos, com aproximação das ondas com 30 dias de vida, e a relação E/A mitral aumentou mais tardiamente. No Doppler tecidual as modificações ocorreram predominantemente com 30 dias de vida, provavelmente por melhora no relaxamento ventricular, e as velocidades miocárdicas E' e A' aumentaram mais precocemente, quando os dois grupos foram comparados.

REFERÊNCIAS

- ABU-SULAIMAN, R.M.; SUBAIH, B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. **Pediatr Cardiol**, v.25, n.2, p.137-140, 2004.
- ACHIRON, R.; WEISSMAN, A.; ROTSTEIN, Z.; LIPITZ, S.; MASHIACH, S.; HEGESH, J. Transvaginal echocardiographic examination of the fetal heart between 13 and 15 weeks' gestation in a low-risk population. **J Ultras Medicine**, v.13, n.10, p.783-789, 1994.
- ALLAN, L.D.; TYNAN, M.J.; CAMPBELL, S.; WIKINSON, J.L.; ANDERSON, R.H. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. **Brit Heart J**, v.44, p.444-451, 1980.
- ALLAN, L.D. Fetal congenital heart disease: diagnosis and management. **Curr Opin Obstet Gyn**, v.6, p.45-49, 1994.
- BAMFO, J.E.; KAMELTAS, N.A.; NICOLAIDES, K.H.; CHAMBERS, J.B. Reference ranges for tissue Doppler measures of maternal systolic and diastolic left ventricular function. **Ultrasound Obst Gyn**, v.29, n.4, p.414-420, 2007.
- BAMFO, J.E.; KAMETAS, N.A.; NICOLAIDES, K.H.; CHAMBERS, J.B. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. **Eur J Echocardiog**, v.22, 2007. [Epub ahead of print]
- BANG, J.; HOLM, H.H. Ultrasonic in the demonstration of fetal heart movements. **Am J Obstet Gynecol**, v.102, p.956-960, 1968.
- BARBERATO, M.F.A.; BARBERATO, S.H.; GOMES, C.C.; COSTA, S.L. Influência da idade gestacional no índice de desempenho miocárdico (Índice de Tei) do ventrículo esquerdo em fetos com coração normal. **Rev Bras de Ecocardiog**, v.1, p.31-36, 2006.
- BONNET, D.; COLTRI, A.; BUTERA, G.; FERMONT, L.; Le BIDOIS, J.; AGGOUN, Y.; ACAR, P.; VILLAIN, E.; KACHANER, J.; SIDI, D. Prenatal diagnosis of transposition of great vessels reduces neonatal morbidity and mortality. **Arch Mal Coeur Vaiss**, v.92, n.5, p. 637-640, 1999.
- BOITO, S.M.; STRUIJK, P.C.; URSEM, N.T.; STIJNEN, T.; WLADIMIROFF, J.W. Assessment of the fetal liver volume and umbilical venous volume flow in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. **BJOG**, v.110, n.11, p.1007-1013, 2003.
- BREITWESER, J.A.; MEYER, R.A.; SPERLING, M.A.; TSANG, R.C.; KAPLAN, S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. **J Pediatr**, v.96, p.535-539, 1980.
- CHAN, L.Y.; FOK, W.Y.; WONG, J.T.; YU, C.M.; LEUNG, T.N.; LAU, T.K. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. **Am Heart J**, v.150, n.4, p.750-755, 2005.
- COLAN, S.D.; PARNES, P.A.; SPEVAK, P.J.; SANDERS, S.P. Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in afterload and contractility. **J Am Coll Cardiol**, v.19, n.3, p.619-629, 1992.

COMBS, C.A.; KITZMILLER, J.L. Spontaneous abortion and congenital malformations in diabetes. [Review] **Bailliere Clin Ob Gy**, v.5, n.2, p.315-331, 1991.

CONDOLUCI, C.; RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Transitional circulation in infants of diabetic mothers. In: **6th Fetal Cardiology Symposium**, p.23, 1991, Rome (abstr).

COPEL, J.A.; PILU, G.; KLEINMAN, C.S. Congenital heart disease and extracardiac anomalies. Associations and indications for fetal echocardiography. **Am J Obstet Gynecol**, v.154, p.1121-1132, 1986.

CUI, W.; ROBERSON, D.A. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. **J Am Soc Echocardiog**, v.19, p.1438-1445, 2006.

DAWES, G.S. **Fetal and neonatal physiology**. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1968.

DEORARI, A.K.; SAXENA, A.; SINGH, M.; SHRIVASTAVA, S. Echocardiographic assessment of infants Born to diabetic mothers. **Arch Dis Child**, v.64, p.721-724, 1989.

DE VORE, G.R. The prenatal diagnosis of congenital heart disease – a practical approach for the fetal sonographer. **J Clin Ultrasound**, v.13, p.229-245, 1985.

EIDEM, B.W.; EDWARDS, J.M.; CETTA, F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. **Echocardiography**, v.18, p.9-13, 2001.

FALKENSAMMER, C.B.; PAUL, J.; HUHTA, J.C. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular-score. **J Perinat Med**, v.29, p.390-398, 2001.

FISHER, D.J. Perinatal maturation of the cardiomyocyte: an integrated view of the molecular basis of the perinatal maturation of cardiac function. In: GARSON, A.; BRICKER, J.T.; FISHER, D.J.; NEISH, S.R. (Eds.). **The Science and Practice of Pediatric Cardiology**. 2.ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1998. p.201-209.

FREYSCHUSS, U.; GENTZ, J.; NOACK, G.; PERSSON, B. Circulatory adaptation in newborn infants of strictly controlled diabetic mothers. **Acta Paediatr Scand**, v.71, n.2, p.209-215, 1982.

FRIEDMAN, A.H.; FAHEY, J.T. The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. **Semin Perinatol**, v.17, n.2, p.106-121, 1993.

FRIEDMAN, D.; BUYON, J.; KIM, M.; GLICKSTEIN, J.S. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). **Ultrasound Obst Gyn**, v.21, p.33-36, 2003.

GANDHI, J.A.; ZHANG, X.Y.; MAIDMAN, J.E. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, v.173, p.1132-1136, 1995.

GARDINER, H.M. Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. **Heart**, v.91, n.7, p.871-873, 2005.

GARDINER, H.M.; PASQUINI, L.; WALFENDEN, J.; KULINSKAYA, E.; LI, W.; HENEIN, M. Increased periconceptual maternal glycated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. **Heart**, v.92, p.1125-1130, 2006.

GINGELL, R.L. Developmental biology of mammalian myocardium. In: FREEDOM, R.M. **Neonatal Heart Disease**. Springle-Verlag, 1992. p.35-44.

GLADMAN, G.; McCRINDLE, B.W.; BOUTIN, C.; SMALLHORN, J.F. Fetal echocardiographic screening of diabetic pregnancies for congenital heart disease. **Am J Perinat**, v.14, p.59-61, 1997.

GOMEZ, K.J.; DOWDY, K.; ALLEN, G.; TYSON-THOMAS, M.; CRUZ, A.C. Evaluation of ultrasound diagnosis of fetal anomalies in women with pregestational diabetes. University of Florida experience. **Am J Obstet Gynecol**, v.159, n.3, p.584-586, 1988.

GUTGESELL, H.P.; MULLINS, C.E.; GILLETE, P.C.; SPEER, M.E.; RUDOLPH, A.J.; McNAMARA, D.G. Transient hypertrophic stenosis in infants of diabetic mothers. **J Pediatr**, v.89, p.120-125, 1976.

GUTGESELL, H.P.; SPEER, M.E.; ROSENBERG, H.S. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. **Circulation**, v.61, n.2, p.441-450, 1980.

GUYTON, A.C. Características especiais das fisiologias fetal e neonatal. In: GUYTON, A.C. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977. p.989-999.

HAGEMANN, L.L.; ZIELINSKY, P. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com os níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. **Arq Bras Cardiol**, v.66, n.4, p.193-198, 1996.

HARADA, K.; SHIOTA, T.; TAKAHASHI, Y.; TAMURA, M.; TOYONO, M.; TAKADA, G. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular filling changes in the first day of life. **Pediatr Res**, v.35, p.506-509, 1994.

HARADA, K.; SUZUKI, T.; TAMURA, M.; ITO, T.; TAKAHASHI, Y.; SHIMADA, K.; TAKADA, G. Role of age on transmitral flow velocity patterns in assessing left ventricular diastolic function in normal infants and children. **Am J Cardiol**, v.76, p.530-532, 1995.

HARADA, K.; TSUDA, A.; ORINO, T.; TANAKA, T.; TAKADA, G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. **Int J Cardiol**, v.71, n.3, p.227-234, 1999.

HORNBERGER, L.K. Maternal diabetes and the fetal heart. **Heart**, v.92, p.1019-1021, 2006.

JAEGGI, E.T.; FOURON, J.C.; PROUTX, E. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. **Ultrasound Obst Gyn**, v.17, n.4, p.311-315, 2001.

KJOS, S.L.; WALTHER, F.J.; MONTORO, M.; PAUL, R.H.; DIAZ, F.; STABLER, M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive value of fetal lung maturation tests. **Am J Obstet Gynecol**, v.163, p.898-903, 1990.

KLEINMAN, C.S.; HOBBS, J.C.; JAFFE, C.C.; LYNCH, D.C.; TALNER, N.S. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. **Pediatrics**, v.65, p.1059-1067, 1980.

KOZÁK-BÁRÁNY, A.; JOKINEN, E.; KERO, P.; TUOMINEN, J.; RÖNNEMAA, T.; VÄLIMÄKI, I. Efficiency of left ventricular diastolic function increases in healthy full-term infants during the first months of life. **Early Hum Dev**, v.57, n.1, p.49-59, 2000.

KOZÁK-BÁRÁNY, A.; JOKINEN, E.; KERO, P.; TUOMINEN, J.; RÖNNEMAA, T.; VÄLIMÄKI, I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. **Early Hum Dev**, v.77, n.1-2, p.13-22, 2004.

LAVINE, S.J. Index of myocardial performance is afterload dependent in the normal and abnormal left ventricle. **J Am Soc Echocardiog**, v.18, p.342-350, 2005.

MACKLON, N.S.; HOP, W.C.J.; WLADIMIROFF, N.S. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. **Brit J Obstet Gynaec**, v.105, p.661-666, 1998.

MASAKI, Nii.; ROMAN, K.S.; KINGDON, J.; REDINGTON, A.N., JAEGGI, E.T. Assessment of the evolution of normal fetal diastolic function during mid and late gestation by spectral Doppler tissue echocardiography. **J Am Soc Echocardiog**, v.19, p.1431-1437, 2006.

MAYHEW, T.M. Enhanced fetoplacental angiogenesis in pre-gestational diabetes mellitus: the extra growth is exclusively longitudinal and not accompanied by microvascular remodeling. **Diabetologia**, v.45, p.1434-1439, 2002.

MEIJBOOM, E.J.; VAN ENGELEN, A.D.; VAN DE BEEK, E.W.; WEIJTENS, O.; LAUTENSCHUTZ, J.M.; BENATAR, A.A. Fetal arrhythmias. [Review]. **Curr Opin Cardiol**, v.9, n.1, p.97-102, 1994.

MIELKE, G.; BENDA, N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. **Circulation**, v.103, p.1662-1680, 2001.

MILLER, E.; HARE, J.W.; CLOHERTY, J.P.; DUNN, P.J.; GLEASON, R.E.; SOELDNER, J.S.; KITZMILLER, J.L. Elevated maternal hemoglobin A1C in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. **New Engl J Med**, v.304, p.1331-1334, 1981.

MIYAGUE, N.I.; GHIDINI, A.; MIYAGUE, L.L.T. Fetal Breathing Movements are Associated with Changes in Compliance of the Left Ventricle. **Fetal Diagn Ther**, v.12, p.72-75, 1997.

MIYAKE, T. Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. **Kurume Med J**, v.48, n.1, p.59-64, 2001.

MOLLER, J.E.; POUSEN, S.H.; EGSTRUP, K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. **J Am Soc Echocardiog**, v.135, p.1065-1072, 1999.

NAGUEH, S.F.; McFALLS, J.; MEYER, D.; HILL, R.; ZOGHBI, W.A.; TAM, J.W.; QUINONES, M.A.; ROBERSTS, R.; MARIAN, A.J. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. **Circulation**, v.108, p.395-398, 2003.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTIC in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Disponível em: <<http://www.cdc.gov/growthcharts>>. Acesso em: 20 jul. 2007.

NELSON, T.R.; PRETORIUS, D.H.; SKLANSKY, M.; HAGEN-ANSERT, S. Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis and display. **J Ultras Med**, v.15, p.11-12, 1996.

OTTO, Catherine M. Função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito. In: OTTO, C.M. **Fundamentos de ecocardiografia clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.115-143.

OTTO, Catherine M. Enchimento ventricular e função diastólica. In: OTTO, C.M. **Fundamentos de ecocardiografia clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.145-169.

PALADINI, D.; LAMBERTI, A.; TEODORO, A.; ARIENZO, M.; TARTAGLIONE, A.; MARTINELLI, P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart. **Ultrasound Obst Gyn**, v.16, p.530-535, 2000.

REECE, E.A.; HOBBS, J.C. Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. **Obstet Gynecol Surv**, v.41, p.325-335, 1986.

REED, K.L.; SAHN, D.J.; SCAGNELLI, S.; ANDERSON, C.F.; SHENKER, L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. **J Am Coll Cardiol**, v.8, p.391-395, 1986.

REED, K.L.; APPLETON, C.P.; ANDERSON, C.F.; SHENKER, L.; SAHN, D.J. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses – insights into normal and abnormal cardiac physiology. **Circulation**, v.81, p. 498-505, 1990.

RELLER, M.D.; TSANG, R.C.; MEYER, R.A.; BRAUN, C.P. Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. **J Pediatr**, v.106, p.86-90, 1985.

RELLER, M.D.; KAPLAN, S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers:an update. **Am J Perinat**, v.5, p.353-358, 1988.

RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. **Am J Obstet Gynecol**, v.164, p.837-843, 1991.

RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. **Obstet Gynecol**, v.80, p.369-376, 1992.

RIZZO, G.; PIETROPOLLI, A.; CAPPONI, A.; CACCIATORE, A.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Analysis of factors influencing ventricular filling patterns in fetuses of type I diabetic mothers. **J Perinat Med**, v.22, p.149-157, 1994.

ROBERT, M.F.; NEFF, R.K.; HUBBELL, Jr.J.P.; TAEUSCH, H.W.; AVERY, M.E. Association between maternal diabetes and the respiratory –distress syndrome in the newborn. **New Engl J Med**, v.294, p.357-360, 1976.

ROMANINI, C.; RIZZO, G.; ARDUINI, D. Cardiac function in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers. In: ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C. (Eds.). **Fetal Cardiac Function**. London: Parthenon Publishing Group, 1995. p.109-118.

ROWLAND, T.W.; HUBBELL, Jr. J.P.; NADAS, A.S. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. **J Pediatr**, v.83, p.815-820, 1973.

RUDOLPH, A.M. The changes in the circulation after birth: their importance in congenital heart disease. **Circulation**, v.41, p.343-359, 1970.

RUDOLPH, A.M. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. **Circ Res**, v.57, p.811-821, 1985.

RUDOLPH, A.M. Myocardial growth before and after birth: clinical implications. **Acta Paediatr**, v.89, p.129-133, 2000.

RUDOLPH A.M.; HEYMANN, M.A. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. **Circ Res**, v.21, p.163-184, 1967.

RUDOLPH A.M.; HEYMANN, M.A. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. **Circ Res**, v.26, p.289-299, 1970.

RUDOLPH, A.M.; HEYMANN, M.A. Cardiac output in the fetal lamb: the effects of spontaneous and induced changes of the heart rate on right and left ventricular output. **Am J Obstet Gynecol**, v.124, p.183-192, 1976.

SCHMITZ, L.; KOCH, H.; BEIN, G.; BROCKMEIER, K. Left ventricular diastolic function in infants, children and adolescents. Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during growth and maturation. **J Am Coll Cardiol**, v.32, p.1441-1448, 1998.

SMITH, R.S.; COMSTOCK, C.H.; LORENZ, R.P.; KIRK, J.S.; LEE, W. Maternal diabetes mellitus: Which views are essential for fetal echocardiography? **Obstet Gynecol**, v.90, p.575-579, 1997.

STOTTARD, M.F.; PEARSON, A.C.; KERN, M.J.; RATCLIFF, J.; MROSEK, D.G.; LABOVITZ, A.J. Influence of alteration in preload of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. **Circulation**, v.79, p.1226-1236, 1989.

SUTTON, M.S.; GILL, T.; PLAPPERT, T.; SALTZMAN, D.H.; DOUBLET, P. Assessment of right and left ventricular function in terms of force development with gestational age in the normal human fetus. **Brit Heart J**, v.66, p.285-289, 1991.

TEI, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. **J Cardiol**, v.26, n.2, p.135-136, 1995.

TEITEL, D.; RUDOLPH, A.M. Perinatal oxygen delivery and cardiac function. **Adv Pediatr**, v.32, p.321-347, 1985.

TEITEL, D.F. Circulatory adjustments to postnatal life. **Semin Perinatol**, v.12, p.96-103, 1988.

THORSSON, A.V.; HINTZ, R.L. Insulin receptors in the newborn: increase in receptor affinity and numbers. **New Engl J Med**, v.297, p.908-922, 1977.

TSUTSUMI, T.; ISHII, M.; ETO, G.; HOTA, M.; KATO, H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. **Pediatr Int**, v.41, n.6, p.722-727, 1999.

TULZER, G.; KHOWSATHIT, P.; GUDMUNDSSON, S.; WOOD, D.C.; TIAN, Z.Y.; SCHMITT, K.; HUHTA, J.C. Diastolic function of the fetal heart during the second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. **Eur J Pediatr**, v.153, n.3, p.151-154, 1994.

de VECIANA, M.; MAJOR, C.A.; MORGAN, M.A.; ASRAT, T.; TOOHEY, J.S.; LIEN, J.M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. **New Engl J Med**, v.333, p.1237-1241, 1995.

WATSON, C. A follow-up study of children born to diabetic mothers, with particular referencies to frequency of congenital abnormalities. **Arch Dis Child**, v.43, p.746-747, 1968.

WEBER, H.S.; BOTTI, J.J.; BAYLEN, B.G. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers. **Pediatr Cardiol**, v.15, p.184-189, 1994.

WEINER, Z.; EFRAT, Z.; ZIMMER, E.Z.; ITSKOVITZ-ELDOR, J. Fetal atrioventricular blood flow throughout gestation. **Am J Cardiol**, v.80, p.658-662, 1997.

WEINER, Z.; ZLOCZOWER, M.; LERNER, A.; ZIMMER, E.; ITSKOVITZ-ELDOR, J. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. **Obstet Gynecol**, v.93, p.948-951, 1999.

ZHENG, C.; LIU, Y.; CHANG, C. Doppler echocardiographic studies on fetal cardiac function of diabetic mothers. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v.33, n.11, p.658-660, 1998.

ZIELINSKY, P.; COSTA, M.H.L.; OLIVEIRA, T.; BONOW, F.P.; SILVA, N.I.T.; HAGEMANN, L.L. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. **Arq Bras Cardiol**, v.69, n.6, p.389-394, 1997.

ZIELINSKY, P. O feto e a hermenêutica da diástole. **Arq Bras Cardiol**, v.79, n.6, p.640-643, 2002.

ZIELINSKY, P.; NICOLOSO, L.H.; FIRPO, C.; MARCANTONIO, S.; SCHEID, M.; GUS, E.I.; PICCOLI, A.L.; SATLER, F.; MANICA, J.L.; ZANETTINI, J.; CARDOSO, R.T. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. **Braz J Med Biol Res**, v.37, p.31-36, 2004.

ZIMMERMANN, P.; KUJANSUU, E.; TUIMALA, R. Doppler flow velocimetry of the uterine and uteroplacental circulation in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. **J Perinat Med**, v.22, p.137-147, 1994.

ANEXOS

ANEXO 1
TERMO DE CONSENTIMENTO

3.5. Termo de consentimento: Gestantes Normais (Grupo Controle)

- a) Você é uma gestante e está sendo convidada a participar de um estudo intitulado: "Estudo do comportamento da circulação fetal e transicional nos filhos de mães diabéticas", como grupo controle. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar as modificações que ocorrem no coração durante o período fetal e neonatal, por meio do ecocardiograma. Este exame é muito importante, pois pode permitir estabelecer um padrão de normalidade e servir como modelo para fetos e neonatos com problemas cardiológicos, para que possamos preveni-los ou tratá-los o mais precoce possível.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de ecocardiografia durante a gestação e no seu filho após o nascimento, com 24 horas, uma semana e um mês de vida, no departamento de ecocardiograma do Hospital de Clínicas.
- d) Como em qualquer exame você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com o transporte em dia específico para a realização do exame, não sendo este exame doloroso, ou que venha a trazer qualquer problema para o feto ou para o recém-nascido. Porém o exame será pré-agendado com dia e horário específico.
- e) Este exame não envolve nenhum risco para a gestante, para o feto e para o recém-nascido, é feito com aparelho de ultrassom, em decúbito dorsal, com cabeceira elevada, sendo passado gel próprio, sem desconforto para a gestante, feto ou recém-nascido.
- f) Contudo os benefícios esperados são: poder estabelecer um padrão de normalidade nos fetos e recém-nascidos normais e poder compará-los aos fetos e filhos de mães diabéticas e outras patologias que possam estar presentes.
- g) Os médicos: Dra Cristiane Nogueira Binotto/ telefone 99915066 e Dr. Nelson Iiro Miyague poderão ser contatados no Hospital de Clínicas no período da manhã, são os responsáveis pelo seu exame e farão o acompanhamento através de: ecocardiograma conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- h) Este exame será feito somente após indicação clínica, e não existe exame alternativo para este tipo de investigação clínica.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- l) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc) não são da responsabilidade do paciente.
- m) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os exames alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o exame e sei que qualquer problema relacionado ao exame será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente _____ Data _____
 Ou responsável legal _____ Nome do pesquisador _____ Data _____

PROF. DR. NELSON IIRO MIYAGUE
 Vice-diretor de Clínica Médica e
 em Seres Humanos do Hospital de Clínicas
 CRM N.º 5728 - Mat. 8023

3.5. Termo de consentimento: Gestantes Diabéticas

- a) Você é uma gestante diabética e está sendo convidada a participar de um estudo intitulado: "Estudo do comportamento da circulação fetal e transicional nos filhos de mães diabéticas". É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar as modificações que ocorrem no coração durante o período fetal e neonatal, por meio do ecocardiograma. Isto é muito importante, pois pode permitir reconhecer precocemente as complicações que ocorrem nos filhos de mães diabéticas, podendo preveni-las ou tratá-las o mais precoce possível.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de ecocardiografia durante a gestação e no seu filho após o nascimento, com 24 horas, uma semana e um mês de vida, no Hospital de Clínicas, no departamento de ecocardiograma.
- d) Como em qualquer exame você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados com o transporte do transporte em dia específico para a realização do exame, não sendo ele doloroso, ou que venha a trazer qualquer problema para o feto ou para o recém-nascido. Porém o exame será pré-agendado com dia e horário específico.
- e) Este exame não envolve nenhum risco para a gestante, para o feto e para o recém-nascido, é feito com aparelho de ultrassom, em decúbito dorsal, com cabeceira elevada, sendo passado gel próprio, sem desconforto para a gestante, feto ou recém-nascido.
- f) Contudo os benefícios esperados são: poder acompanhar possíveis alterações transicionais (por determinado período após o nascimento) frequentes nos fetos filhos de mães diabéticas e estabelecer um prognóstico em caso de alguma anomalia detectada e seu acompanhamento clínico.
- g) Os médicos: Dra Cristiane Nogueira Binotto/ telefone 99915066 e Dr. Nelson Iiro Miyague poderão ser contatados no Hospital de Clínicas no período da manhã, são os responsáveis pelo seu exame e farão o acompanhamento através de: ecocardiograma conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- h) Este exame será feito somente após indicação clínica, e não existe exame alternativo para este tipo de investigação clínica.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- j) Neste estudo haverá um grupo de gestantes normais para servir de comparação com os seus dados.
- k) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- l) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- m) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc)... não são da responsabilidade do paciente.
- n) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- o) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os exames alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o exame e sei que qualquer problema relacionado ao exame será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente _____ Data _____ Nome do pesquisador _____ Data _____ Ou responsável legal _____

PROF. DR. FLÁVIO DE QUIROZ TELLES FILHO
 Vice-Coordenador de Pós-Graduação em Pesquisa
 em Ciências Humanas do Hospital de Clínicas / UNICAMP
 CRM Nº 5728 / SP, 08/68
 Flávio de Quiroz Telles Filho

ANEXO 2
ORIENTAÇÃO DIETÉTICA



ORIENTAÇÃO DIETÉTICA

Café da Manhã

Café, chá, limonada à vontade

Leite desnatado ____ xícara(s)

Pão francês (50g) ____ unidade(s)

Margarina ____ colher(es) de chá rasa(s)

Lanche das 10hs

Frutas permitidas ____ unidade(s)

Almoço

Legumes e verduras permitidas à vontade

Arroz ____ colher(es) de sopa

Carne ____ pedaço(s)

Sobremesa dietética ou frutas permitidas ____ porção(ões) pequena(s)

Lanche da Tarde

Semelhante ao café da manhã

Jantar

Sopa de legumes e verduras permitidos ____ prato(s) ou

Semelhante ao almoço

Ao Deitar

Frutas permitidas ____ unidade(s) ou leite desnatado ____ copo(s)

Recomendações

Não deixe de fazer todas as 6 refeições recomendadas;

Use somente adoçante artificial para limonada, chá e café;

Substitua refrigerantes comuns por refrigerantes dietéticos;

Use óleo de girassol, canola ou milho, de preferência não reutilize o óleo;

Condimentos à vontade: vinagre, limão, pimenta, mostarda, alho, massa de tomate, louro, cebola, cebolinha, orégano, coentro, hortelã, salsa, tomate, pimentão, erva-doce, noz moscada, cravo, canela, baunilha;

Coma alimentos variados;

Mastigue lentamente;

Não coma assistindo televisão;

Sente-se à mesa e evite brigas ou discussões durante as refeições;

Faça exercícios físicos regularmente.

LISTA DE SUBSTITUIÇÕES
Leite desnatado - 1 copo ou

Iogurte natural - 1/2 copo

Pãozinho francês - 1/2 unidade ou

Bolacha de água e sal - 3 unidades ou

Pão de forma, pão integral ou de centeio - 1 fatia ou

Pão dietético - 1 e 1/2 fatias

Margarina - 1 colher de chá rasa ou

Requeijão cremoso - 1 colher de sobremesa ou

Ricota fresca - 2 colheres de sopa ou

Maionese - 2 colheres de chá ou

Queijo prato - 1 fatia**Frutas Permitidas**

Abacate (1/2 unidade)

Abacaxi (2 fatias médias)

Ameixa fresca (2 unidades médias)

Banana (1 unidade)

Caju (2 unidades)

Cajú (1/2 unidade)

Figo (1 unidade)

Fruta do conde (1 unidade pequena)

Goiaba (1 unidade média)

Maçã (1/2 unidade)

Laranja ou lima (1 unidade)

Amora (1/2 copo)

Mamão (1 fatia pequena)

Manga (1 unidade pequena)

Maracujá (2 unidades grandes)

Melancia (1 fatia média)

Melão (1 fatia média)

Pera (1/2 unidade)

Pêssego (1 unidade grande)

Mimosa (1 unidade média)

Uvas (10 frutos)

Morango (10 unidades pequenos)

Kiwi (1 unidade média)

Nectarina (1 unidade média)

Legumes e Verduras Permitidos

Ameirão, abobrinha, acelga, agrião, aipo, alcachofra, alface, aspargo, berinjela, brócolis, broto de bambu, beterraba (4 colheres de sopa), chicória, cebola, cebolinha, cenoura (4 colheres de sopa), cogumelo, couve, couve-flor, espinafre, chuchu (4 colheres de sopa), mostarda, nabo (folhas), palmito, pepino, pimentão, quiabo (4 colheres de sopa), rabañete, repolho, salsa, rúcula, vagem, ervilhas (4 colheres de sopa), tomate, abóbora (4 colheres de sopa), milho (2 colheres de sopa).

Arroz - 3 colheres de sopa ou

Macarrão cozido - 3 colheres de sopa ou

Feijão - 5 colheres de sopa ou

Lentilha cozida - 3 colheres de sopa ou

Grão de bico - 4 colheres de sopa ou

Batata inglesa cozida - 3 colheres de sopa ou 1 unidade média ou

Batata doce - 2 colheres de sopa ou

Aipim - 2 colheres de sopa ou

Farinha de mandioca - 2 colheres de sopa rasas

Carne bovina magra - 1 pedaço ou

Carne moída - 3 colheres de sopa ou

Hamburguer - 1 unidade ou

Amêndegas - 2 unidades médias ou

Frango ou peixe - 1 pedaço grande ou

Ovo - 1 unidade ou

Lingüiça - 1 unidade média ou

Salsicha - 2 unidades pequenas ou

Presunto - 4 fatias finas

~~LIGHT~~
 redução

DIET sh
 açúcar

ANEXO 3

PRODUÇÃO ACADÊMICA

A. APRESENTAÇÃO EM CONGRESSOS NACIONAL E INTERNACIONAL

1. EXPERIÊNCIA INICIAL DE ECOCARDIOGRAFIA FETAL NO PROGRAMA MÃE CURITIBANA (ASSISTÊNCIA À GESTANTE NA CIDADE DE CURITIBA) E UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Apresentado: XVII Congresso Brasileiro De Perinatologia
Localização: São Paulo-SP
Data: 13 a 16 novembro de 2004

2. ANÁLISE DE CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS
Apresentado: Congresso Internacional de Cardiologia do Paraná e XXXIII Congresso Paranaense de Cardiologia
LOCALIZAÇÃO: Curitiba-PR
Data: 22 a 25 junho de 2005

3. ANÁLISE DA CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS
Apresentado: II Congresso Internacional de Especialidades Pediátricas – Criança 2005
Localização: CURITIBA-PR
Data: 30 de agosto de 2005
Recebeu certificado na qualidade de melhor tema livre

4. ANALISIS OF THE TRANSICIONAL CIRCULATION BY DOPPLER ECHOCARDIOGRAM IN FETAL AND NEONATE OF DIABETIC MOTHERS
Apresentado: The Fourth World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery
Localização: Buenos Aires - Argentina
Data: 18 a 22 de setembro de 2005

5. ANÁLISE DE CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS
Apresentado: XVIII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia
Localização: Curitiba-PR
Data: 28 a 30 de abril de 2006

6. ANÁLISE COMPARATIVA DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS E FETOS DE GESTANTES NORMAIS NO TERCEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO
7. ANÁLISE COMPARATIVA DA CIRCULAÇÃO FETAL E TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM E SEM USO DE INSULINA
8. ANÁLISE COMPARATIVA DA CIRCULAÇÃO FETAL E TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS E RECÉM-NASCIDOS DE GESTANTES DIABÉTICAS E GESTANTES NORMAIS

Apresentados: XIX Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

Localização: Florianópolis-SC

Data: 28 a 30 de abril de 2007

B. ARTIGO EM PORTUGUÊS E EM INGLÊS

ESTUDO DOPPLER-ECOCARDIOGRÁFICO NO PERÍODO TRANSICIONAL EM FETOS E RECÉM-NASCIDOS DE GESTANTES DIABÉTICAS E NORMAIS.

DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE ASSESSMENT OF FETUSES AND NEONATES OF DIABETIC AND NON-DIABETIC MOTHERS DURING THE TRANSITIONAL PERIOD

Em revisão para publicação

XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia

XV Reunião de Enfermagem Perinatal

SÃO PAULO / ITM-EXPO
Novembro - 13 a 16
2004



CERTIFICADO



PS-16-133

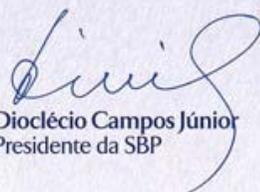
Certificamos que O TRABALHO “EXPERIÊNCIA INICIAL DE ECOCARDIOGRAFIA FETAL NO PROGRAMA MÃE CURITIBANA (ASSISTÊNCIA À GESTANTE NA CIDADE DE CURITIBA) E UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ”

participou do XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia, XV Reunião de Enfermagem Perinatal, realizado no ITM EXPO - São Paulo, de 13 a 16 de novembro de 2004, na qualidade de

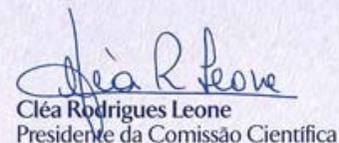
APRESENTAÇÃO DE PÔSTER SIMPLES

AUTORES: CRISTIANE NOGUEIRA BINOTTO; ADMAR MORAES DE SOUZA; DENIS JOSÉ DO NASCIMENTO; NELSON TIRO MIYAGUE

São Paulo, 16 de novembro de 2004.


Dioclécio Campos Júnior
Presidente da SBP


Cleide Enoir Petean Trindade
Presidente do Congresso


Cléa Rodrigues Leone
Presidente da Comissão Científica


Maria Fernanda Branco de Almeida
Secretária Executiva

Promoção e Realização:





CONGRESSO
INTERNACIONAL DE
CARDIOLOGIA
DO PARANÁ
XXXIII CONGRESSO PARANAENSE
DE CARDIOLOGIA



CERTIFICAMOS QUE

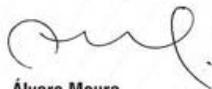
Binotto CN; Oliveira FCJr; Nascimento DJ; Miyague NI

PARTICIPOU DO **CONGRESSO INTERNACIONAL DE CARDIOLOGIA DO PARANÁ**
E DO **XXXIII CONGRESSO PARANAENSE DE CARDIOLOGIA,**
DE 22 A 25 DE JUNHO DE 2005, EM CURITIBA - PR.

autores do tema livre "Análise da circulação transicional pelo Doppler-Ecocardiograma em
filhos de mães diabéticas."

CURITIBA, 25 DE JUNHO DE 2005.




Álvaro Moura
Presidente do Congresso


Paulo Roberto Ferreira Rossi
Presidente da SBC/Paraná


João Vicente Vitola
Diretor científico da SBC/Paraná

ID 4536

CERTIFICADO



II Congresso Internacional de Especialidades Pediátricas
criança 2005

CERTIFICADO

Certificamos que

BINOTTO CN; OLIVEIRA FCJR; NASCIMENTO DJ; MIYAGUE NI

Participou do

CONGRESSO CRIANÇA 2005

II Congresso Internacional de Especialidades Pediátricas

8º Congresso Brasileiro de Urologia Pediátrica

2º Encontro de Humanização Hospitalar - Região Sul

4º Encontro de Enfermagem do Hospital Pequeno Príncipe

1º Encontro de Educação em Hospitais - Região Sul

Módulo **Cardiologia e Cirurgia Cardíaca**

na qualidade de melhor Tema Livre, com o título **ANÁLISE DA CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS.**

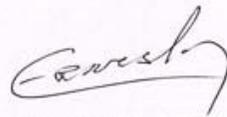
Curitiba, 30 de agosto de 2005.


 ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR DE PROTEÇÃO À INFÂNCIA DE RAUL CARNEIRO
 HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE - HOSPITAL DE CRIANÇAS CÉSAR FERRETTA
 IESP - INSTITUTO DE ENSINO SUPERIOR PEQUENO PRÍNCIPE
Atendendo crianças desde 1919

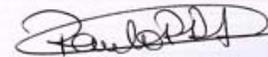
Rua Desembargador Motta, 1.070 • CEP 80.250-060 • Água Verde • Curitiba-PR
 tel.: (41)333.0.1010 • fax: (41)3225.2291 • e-mail: eventos@lpp.org.br • site: www.pequenoprincipe.org.br




Ety Cristina Forte Carneiro
 Diretora Executiva



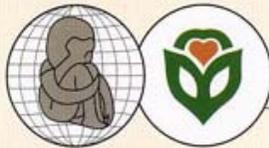
Dr. Antônio Ernesto da Silveira
 Coordenador Geral



Dr. Paulo Ramos David João
 Secretário Geral



The Fourth World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery



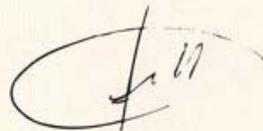
September 18-22, 2005

Buenos Aires - Argentina

This is to certify that

Cristiane Nogueira

has participated in the
The Fourth World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery



Horacio Capelli
Chairman



Guillermo Kreutzer
Chairman



XVIII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

Certificamos que

BINOTTO, C N, SOUZA, A M, MIYAGUE, N I.

participou do XVIII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, realizado no período de 28 a 30 de Abril de 2006, em São Paulo - SP.

na qualidade de autores do tema livre apresentado na forma ORAL, com o título ANÁLISE DA CIRCULAÇÃO TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FILHOS DE MÃES DIABÉTICAS.

São Paulo, 30 de Abril de 2006.

Jorge Eduardo Assef
Presidente do Departamento de Ecocardiografia

Benedito Carlos Maciel
Presidente do XVIII Congresso de Ecocardiografia

CERTIFICADO



Departamento de
Ecocardiografia

SBC



XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE
ECOCARDIOGRAFIA

FLORIANÓPOLIS • SC
CENTRO DE CONVENCÕES CENTRO SUL

De 28 a 30 de abril de 2007

TP 012

Certificamos que

CRISTIANE NOGUEIRA BINOTTO; ROSANGELA RÉA; NELSON ITIRO MIYAGUE

participou do **"XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOCARDIOGRAFIA"**,
realizado no período de 28 a 30 de abril de 2007, em Florianópolis - SC.

Na qualidade de autores do trabalho apresentado na forma ORAL, com o título **"ANÁLISE COMPARATIVA DA CIRCULAÇÃO FETAL E TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS COM E SEM USO DE INSULINA"**.

Florianópolis, 30 de abril de 2007.

Dr. Jorge Eduardo Assef

Presidente do Departamento de Ecocardiografia

Dr. Antonio Felipe Simão

Presidente do XIX Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

CERTIFICADO

ID 4112



Departamento de
Ecocardiografia
SBC



XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE
ECOCARDIOGRAFIA

FLORIANÓPOLIS • SC
CENTRO DE CONVENÇÕES CENTRO SUL

De 28 a 30 de abril de 2007

| TP 005

Certificamos que

CRISTIANE NOGUEIRA BINOTTO; ROSANGELA REA; NELSON ITIRO MIYAGUE

participou do **“XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOCARDIOGRAFIA”**,
realizado no período de 28 a 30 de abril de 2007, em Florianópolis - SC.

Na qualidade de autores do trabalho apresentado na forma ORAL, com o título **“ANÁLISE COMPARATIVA DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS DE MÃES DIABÉTICAS E FETOS DE GESTANTES NORMAIS NO TERCEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO”**.

Florianópolis, 30 de abril de 2007.

Dr. Jorge Eduardo Assef

Presidente do Departamento de Ecocardiografia

Dr. Antonio Felipe Simão

Presidente do XIX Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

CERTIFICADO

ID 4112



Departamento de
Ecocardiografia

SBC



XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE
ECOCARDIOGRAFIA

FLORIANÓPOLIS • SC
CENTRO DE CONVENÇÕES CENTRO SUL

De 28 a 30 de abril de 2007

| TP 011

Certificamos que

NELSON ITIRO MIYAGUE; ROSANGELA RÉA; CRISTIANE NOGUEIRA BINOTTO; NELSON ITIRO MIYAGUE

participou do **“XIX CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOCARDIOGRAFIA”**,
realizado no período de 28 a 30 de abril de 2007, em Florianópolis - SC.

Na qualidade de autores do trabalho apresentado na forma ORAL, com o título **“ANÁLISE COMPARATIVA DA CIRCULAÇÃO FETAL E TRANSICIONAL PELO DOPPLER-ECOCARDIOGRAMA EM FETOS E RECÉM-NASCIDOS DE GESTANTES DIABÉTICAS E GESTANTES NORMAIS.”**.

Florianópolis, 30 de abril de 2007.

Dr. Jorge Eduardo Assef

Presidente do Departamento de Ecocardiografia

Dr. Antonio Felipe Simão

Presidente do XIX Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

CERTIFICADO

ID 4112