

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

CAROLINA ROSSI PALMIERI

**O IMPACTO DA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA NA FUNÇÃO
CARDÍACA DOS FETOS DE MÃES COM DIABETES GESTACIONAL
ANTES DO TRATAMENTO**

JOINVILLE

2017

CAROLINA ROSSI PALMIERI

**O IMPACTO DA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA NA FUNÇÃO
CARDÍACA DOS FETOS DE MÃES COM DIABETES GESTACIONAL
ANTES DO TRATAMENTO**

Dissertação de mestrado apresentada à
Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE),
como parte das exigências do Programa de Pós-
Graduação em Saúde e Meio Ambiente, para a
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jean Carl Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Mona Adalgisa Simões

**JOINVILLE
2017**

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

P179i Palmieri, Carolina Rossi
O impacto da miocardiopatia hipertrófica na função cardíaca dos fetos de mães com diabetes gestacional antes do tratamento / Carolina Rossi Palmieri; orientador Dr. Jean Carl Silva, co-orientadora Dra. Mona Adalgisa Simões. – Joinville: UNIVILLE, 2017.

72 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Diabetes na gravidez. 2. Feto – Doenças. 3. Miocárdio – Doenças. I. Silva, Jean Carl (orient.). II. Simões, Mona Adalgisa (co-orient.). III. Título.

CDD 618.3

Termo de Aprovação

“O Impacto da Miocardiopatia Hipertrófica na Função Cardíaca dos Fetos de Mães com Diabetes Gestacional antes do Tratamento”

por

Carolina Rossi Palmieri

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)

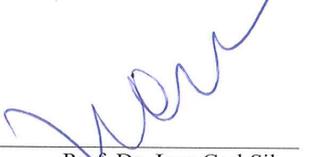


Profa. Dra. Mona Adalgisa Simões
Coorientadora (Maternidade Darcy Vargas)



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

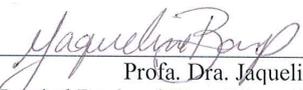
Banca Examinadora:



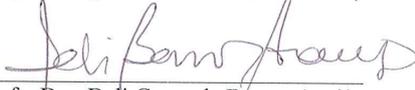
Prof. Dr. Jean Carl Silva
Orientador (UNIVILLE)



Profa. Dra. Mona Adalgisa Simões
Coorientadora (Maternidade Darcy Vargas)



Profa. Dra. Jaqueline Barp
(Hospital Regional Hans Dieter Schmidt)



Profa. Dra. Deli Grace de Barros Araújo
(UNIVILLE)

Joinville, 30 de outubro de 2017

*Aos meus pais, ao meu marido e ao meu filho.
O amor que sinto por vocês é o combustível
para a busca dos meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus** que permitiu que tudo isso acontecesse, não somente nesses anos de mestrado, mas em todos os momentos, sendo o maior mestre que tenho em minha vida.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram o conhecimento e despertaram ainda mais o interesse pela pesquisa.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Jean Carl Silva**, pelo incentivo incansável para a realização deste mestrado e a paciência de esperar o meu momento para iniciar este projeto.

À minha coorientadora, **Prof. Dra. Mona Adalgisa Simões**, pelos ensinamentos teóricos e dedicação a este estudo, ultrapassando os limites profissionais e se tornando uma grande amiga.

Ao **Prof. Dr. Francisco Cesar Pabis**, pelo apoio na preparação dos dados a serem coletados e ensinamentos das técnicas de ecocardiografia.

Agradeço a minha mãe **Cleusa Maria Rossi**, meu exemplo de responsabilidade e amor, que sempre escutou minhas reclamações nos momentos de desânimo e cansaço, mostrando sempre uma solução para os problemas.

Ao meu pai **José Rossi**, que desde pequena me ensinou a importância do trabalho e da determinação para alcançarmos nossos objetivos.

Obrigada meu filho **Nicolas Rossi Palmieri**, que participou de toda essa jornada de estudos desde o meu ventre, fazendo a felicidade ser uma constante em minha vida desde a sua chegada e me ensinando diariamente o que é o amor.

Ao meu marido, **Rafael Senra Palmieri**, que sempre me incentivou nos meus projetos e pesquisas, mostrando que o amor e o companheirismo são fundamentais para uma jornada pessoal e profissional de sucesso.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AHA	American Heart Association
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DC	Débito cardíaco
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
ECO	Ecocardiografia
ESC	European Society of Cardiology
EUA	Estados Unidos da América
FC	Função cardíaca
Fenc	Fração de encurtamento
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
$IMC=P/A^2$	Índice de massa corpórea = Peso/Altura ao quadrado
IPM	Índice de performance miocárdica
IPMVE	Índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo
IR	Receptor de insulina
IRS	Substrato de receptor de insulina
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MCPH	Miocardiomatia hipertrófica
MDV	Maternidade Darcy Vargas
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI	Fosfatidil inositol
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TTOG	Teste de tolerância oral para glicose
vs	Versus

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CORTE TRANSVERSAL DAS QUATRO CÂMARAS CARDÍACAS MODO-B E MODO-M:	19
FIGURA 2 - VIAS DE RESPOSTA NO CARDIOMIÓCITO À INSULINA:	21
FIGURA 3 - MODO-B (BIDIMENSIONAL):	23
FIGURA 4: MODO-M:	24
FIGURA 5 - DOPPLER ECOCARDIOGRÁFICO:.....	24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS MATERNOS	39
TABELA 2 - AFERIÇÕES ANATÔMICAS DO CORAÇÃO FETAL	41
TABELA 3 – DADOS GERAIS DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL	42
TABELA 4 - DADOS DA FUNÇÃO CARDÍACA DOS FETOS DIVIDIDOS POR IDADE GESTACIONAL	43

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação da miocardiopatia hipertrófica (MCPH) com a alteração da função cardíaca (FC) dos fetos de gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional (DMG) antes do início do tratamento.

Métodos: Foi realizado um estudo tipo corte transversal, do período de 15/03/2013 até 11/12/2015, em uma maternidade pública no sul do Brasil. Foram sujeitos do estudo fetos de gestantes portadoras de DMG antes do início do tratamento, em gestação única e sem outras patologias associadas. Foram avaliadas a presença de MCPH e a FC fetal através do débito cardíaco (DC), índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (IPMVE), fração de encurtamento (Fenc) e relação E/A e comparados os grupos com e sem MCPH conforme idade gestacional.

Resultados: Foram avaliados 79 fetos, 61 (77,2%, IC95% 67,7-86,6, $p= 0,01$) apresentaram MCPH e 18 (22,7%, IC95% 13,4-32,3, $p= 0,02$) estavam normais. As maiores prevalências (85,71%, IC95% 64,7-98,2, $p= <0,01$) e (79,17%, IC95% 67,2-91,1, $p = <0,01$) foram em fetos entre 24-27 e 28-31 semanas. A função cardíaca esteve alterada através do DC (7699,27 vs 6173,00, $p= <0,01$) entre 24-27 semanas. O DC apresentou valor global médio de (7.144,78 vs 7.778,64, $p= 0,26$). O IPMVE, a Fenc e relação E/A não apresentaram alterações quando comparados fetos com e sem MCPH.

Conclusão: A prevalência de MCPH antes do início do tratamento da DMG foi de 77,2% e foi encontrado alteração da FC através do DC em fetos com MCPH.

Palavras chave: Diabetes gestacional, ecocardiografia, feto, cardiopatias, miocardiopatia hipertrófica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with the cardiac function (CF) alteration of fetuses of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) before the initiation of GDM treatment.

Methods: This cross-sectional study was conducted from March 15, 2013, to December 11, 2015, in a public maternity hospital. Singleton fetuses of pregnant women with GDM before the initiation of GDM treatment, and without other associated pathologies were studied. The presence of HCM and fetal CF was assessed by analyzing cardiac output (CO), left-ventricular myocardial performance index (LV-MPI), fractional shortening (FS), and E/A ratio. Groups with and without HCM were compared by gestational age (GA).

Results: Of the 79 evaluated fetuses, 61 (77.2%; 95% CI, 67.7–86.6, $p = 0.01$) presented HCM and 18 (22.7%; 95% CI, 13.4–32.3, $p = 0.02$) were healthy. The highest rates of HCM were observed in fetuses aged 24–27 and 28–31 weeks, corresponding to 85.71% (95% CI, 64.7–98.2, $p \leq 0.01$) and 79.17% (95% CI, 67.2–91.1, $p \leq 0.01$), respectively. Alterations in cardiac function were demonstrated by changes in CO (7,699.27 vs. 6,173.00, $p \leq 0.01$) at gestational weeks 24–27. The average overall CO values in HCM and healthy fetuses were 7,144.78 and 7,778.64 ($p = 0.26$), respectively. LV-MPI, FS, and E/A ratio did not differ significantly between the two study groups.

Conclusion: Before the initiation of GDM treatment, the prevalence of HCM was 77.2% and alterations in CF were observed in fetuses with HCM.

Keywords: Diabetes gestational, echocardiography, fetus, heart diseases, cardiomyopathy hypertrophic.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	13
2.1	GERAL	13
2.2	ESPECÍFICOS	13
3	REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1	DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)	14
3.2	MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA (MCPH)	16
3.3	FUNÇÃO CARDÍACA FETAL	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	DESENHO DO ESTUDO	27
4.2	CARACTERÍSTICAS INSTITUCIONAIS	27
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	27
4.4	COLETA DE DADOS	28
4.5	EXAME ECOCARDIOGRÁFICO	28
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	30
4.8	DESCARTE DE RESÍDUOS	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	ARTIGO	32
5.1.1	<i>“O IMPACTO DA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA NA FUNÇÃO CARDÍACA DOS FETOS DE MÃES COM DIABETES GESTACIONAL ANTES DO TRATAMENTO”</i>	32
6	CONCLUSÃO	50
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
8	APÊNDICE	58
8.1	FICHA DE COLETA	58
8.2	ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (RBGO)	59

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um grupo de desordens metabólicas caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (“Diagnosis and classification of diabetes mellitus.”, 2012).

Quando as células β pancreáticas não conseguem compensar a resistência insulínica aumentando a produção de insulina, a intolerância a glicose aparece (SCHEEN, 2010). Esta condição é caracterizada por uma concentração excessiva de glicose no sangue na fase pós-prandial. A hiperglicemia crônica na DM é associada a danos a longo prazo, com disfunção e falência de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (“Diagnosis and classification of diabetes mellitus.”, 2012).

Durante muitos anos a diabetes mellitus gestacional (DMG) foi caracterizada como intolerância a glicose primeiramente reconhecida durante o período gestacional, independente da possibilidade dessa alteração já existir antes da gestação (“Diagnosis and classification of diabetes mellitus.”, 2012)(TESTS; DIABETES, 2015). Atualmente, mulheres com diagnóstico de diabetes no primeiro trimestre de gestação são consideradas diabéticas prévias e o diagnóstico de DMG se limita aos exames alterados no segundo e terceiro trimestre da gravidez (TESTS; DIABETES, 2015).

No Brasil, a prevalência de DMG varia de 2,4% a 7,2% (SILVA *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA), segundo o American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 6-7% das gestações são complicadas pela DM, e dessas, 90% são atribuídas a DMG (BIMSON *et al.*, 2016)(NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2013). Estudos afirmam que aproximadamente 240.000 gestações são acometidas com a DMG anualmente nos EUA usando os critérios atuais de diagnóstico (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2013).

O aumento no número de pacientes com DMG é causado, além da melhora no método diagnóstico, pelos fatores de risco: idade materna avançada, histórico familiar de DM, IMC elevado, e mudança demográfica racial e étnica (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2013). Sob a perspectiva da saúde pública, o

sobrepeso/obesidade é o fator de risco mais importante para a DMG (PU *et al.*, 2015).

Durante o período gestacional a hiperglicemia materna é um fator de risco comum para os fetos (CHU *et al.*, 2012). A DM afeta o coração fetal durante todo o período gestacional. No período inicial, ela dificulta a expressão adequada dos genes para o correto desenvolvimento do coração durante a embriogênese, causando problemas estruturais. No período mais avançado da gestação, a hiperinsulinemia fetal, resultante do controle glicêmico materno inadequado, aumenta a expressão dos receptores de insulina nas células cardíacas (ELMEKKAWI *et al.*, 2015)(AKBARIASBAGH *et al.*, 2017).

A insulina, um hormônio anabolizante, causa hiperplasia e hipertrofia das células do miocárdio, resultando em hipertrofia miocárdica (ELMEKKAWI *et al.*, 2015)(WANG *et al.*, 2016). Essa alteração pode envolver o ventrículo direito e a parede do ventrículo esquerdo (ZIELINSKY; PICCOLI, 2012), mas a hipertrofia septal é mais evidente devido a grande quantidade de receptores de insulina nesta área cardíaca (GARG *et al.*, 2014)(FOUDA *et al.*, 2013).

A miocardiopatia hipertrófica (MCPH) fetal é responsável por até 11% dos diagnósticos de alterações cardíacas intrauterinas. A MCPH pode estar presente como resposta a doenças cardíacas ou extra cardíacas, sendo classificada como secundária, ou como resultado de uma alteração inerente ao miocárdio, classificada como primária (EZON *et al.*, 2016).

Aproximadamente 3-6% das crianças de mães diabéticas têm malformação cardíaca congênita, e dessas, 40% têm MCPH que pode, ou não, ser sintomática (ELMEKKAWI *et al.*, 2015). Doenças cardíacas congênitas são uma das principais causas de mortalidade infantil, com uma incidência estimada em 4-13 por 1.000 nascidos vivos (CONSIDERATIONS, 2006). Entre 1950 e 1994, 42% das mortes infantis reportadas à Organização Mundial da Saúde (OMS) foram atribuídas a defeitos cardíacos (ROSANO *et al.*, 2000). A incidência de alterações cardíacas em fetos de gestantes diabéticas é maior que em filhos de mulheres sem DM (AKBARIASBAGH *et al.*, 2017).

Estudos prévios relatam que os fetos de mães com pobre controle glicêmico podem ter sua função cardíaca alterada (CHU *et al.*, 2012)(SCHIERZ *et al.*, 2017). Em fetos com MCPH a função cardíaca pode estar comprometida, especialmente

durante a diástole, devido a diminuição da distensão da parede do ventrículo esquerdo, alterando a dinâmica atrial esquerda (ZIELINSKY; PICCOLI, 2012).

A avaliação da função cardíaca fetal pode ser realizada através da interpretação dos valores de débito cardíaca (DC), índice de performance miocárdica (IPM), fração de encurtamento (Fenc) e relação E/A.

A literatura é carente de informação sobre a função cardíaca fetal em gestantes portadoras de DMG. Diante do exposto, o estudo avaliou a função cardíaca destes fetos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a relação da miocardiopatia hipertrófica com a alteração da função cardíaca em fetos de gestantes com diabetes mellitus gestacional.

2.2 ESPECÍFICOS

- Conhecer a prevalência de MCPH nas gestantes diabéticas atendidas na Maternidade Darcy Vargas.
- Correlacionar a disfunção cardíaca sistólica com a MCPH.
- Comparar a disfunção cardíaca diastólica com a MCPH.
- Relacionar a disfunção global do coração com a MCPH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

A primeira descrição dos efeitos da hiperglicemia na gravidez foi realizada em 1824, quando Bennetwitz relata um caso de macrossomia fetal severa com óbito intrauterino em uma multigesta de 22 anos em Berlim. A paciente apresentou sintomas de hiperglicemia importante, mas ele só conseguiu estimar esse fato após ferver a urina da gestante (BENNETWITZ HG, 1989). Os sintomas da paciente desapareceram após o parto.

Até a descoberta da insulina, em 1923, não havia tratamento efetivo para esta condição, e o desfecho da gestação para mãe e feto era usualmente desastroso. Estes efeitos adversos eram gradualmente, mas não completamente, aliviados por um cuidado envolvendo endocrinologista e obstetra, porém a normalização do metabolismo glicêmico materno não era alcançado.

Na década de 40, com estudos retrospectivos mostrando o aumento da mortalidade perinatal, começou-se a reconhecer que a hiperglicemia materna era um risco para gestações futuras (MESTMAN, 2002).

A primeira tentativa de definir “hiperglicemia na gravidez” foi há mais de 50 anos, em Boston, nos Estados Unidos. Foi realizado um estudo epidemiológico com 752 gestantes normais usando um teste em duas etapas, e que acabou norteando os protocolos obstétricos subsequentes nos Estados Unidos, mesmo não sendo totalmente aceito pelos médicos. Por várias razões, O`Sullivan usou 50g de glicose via oral realizando coleta 1 hora após ingesta como um primeiro “screening” depois da confirmação de gravidez. Posteriormente, ele coletava 4 amostras 3 horas após administrar 100g de glicose via oral (O`SULLIVAN JB, 1964).

Deste estudo inicial foi elaborada a curva de distribuição de glicose no sangue e considerou como critério diagnóstico dois ou mais valores acima de dois desvio-padrões. Este “Critério de O`Sullivan” foi colocado em prática desde então para diagnosticar hiperglicemia na gestação. Depois Carpenter e Coustan alteraram os valores com estudos mais modernos (CARPENTER; COUSTAN, 1982).

O termo “Diabetes Mellitus Gestacional” (DMG) não era usado universalmente até ser popularizado por Freinkel através de um estudo em 1980. Este pesquisador incorporou informações importantes sobre a fisiopatologia do metabolismo da

glicose tanto na mãe quanto no feto e desenvolveu conceitos sobre a insulinização materna. Foi nessa fase que a Associação Americana de Diabetes definiu DMG com sendo a intolerância à glicose iniciada ou diagnosticada durante a gravidez (FREINKEL, 1980).

As discussões sobre os critérios diagnósticos da DMG ganharam muito mais visibilidade após a publicação do estudo HAPO, em 2002. Este extenso trabalho observou os desfechos de mais de 25.000 gestações em vários países e grupos étnicos do mundo, identificando uma relação linear entre os riscos de desfechos adversos com o nível de glicose materna (“The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study.”, 2002).

Um consenso de novo critério diagnóstico para DMG foi proposto em 2010 pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). O teste de tolerância oral para glicose (TTOG) deveria ser com 75g de glicose e avaliado os valores em jejum, uma e duas horas após ingesta, respectivamente (WEINERT, 2010).

Subsequentemente a Organização Mundial da Saúde (OMS) decidiu que os resultados do teste de tolerância oral a glicose de 75g realizado após 2 horas poderia ser usado como critério diagnóstico de DMG (“Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline.”, 2014).

Ampliando os aspectos além do processo bioquímico, Freinkel formulou o conceito de “combustível mediador de teratogêneses”, descrevendo os potenciais efeitos adversos da hiperglicemia no feto durante o primeiro, o segundo e o terceiro trimestre de gestação (METZGER; FREINKEL, 1979).

A resistência insulínica no segundo trimestre de gestação resulta de adaptação fisiológica dos hormônios placentários anti-insulínicos que possibilitam o aporte adequado de glicose para o feto. No entanto, determinadas mulheres que já possuem algum grau de resistência insulínica pré-gestacional, acabam sofrendo uma potencialização dessa comorbidade no período gestacional pela necessidade aumentada de insulina, podendo levar a um quadro de hiperglicemia de intensidade variada (GOLBERT; CAMPOS, 2008).

A DMG foi amplamente estudada e hoje muito já se sabe sobre a patologia e seus efeitos no desenvolvimento fetal e desfecho da gestação. Inclusive, durante muitos anos, a DMG foi caracterizada como intolerância a glicose primeiramente

reconhecida durante o período gestacional, independente da possibilidade dessa alteração já existir antes da gestação (“Diagnosis and classification of diabetes mellitus.”, 2012)(TESTS; DIABETES, 2015). Critérios diagnósticos mais atuais se limitam a classificar a diabetes como gestacional se os exames alterados forem de segundo ou terceiro trimestre (TESTS; DIABETES, 2015).

A diabetes mellitus preexistente é associada a risco de malformação cardíaca entre 2 a 3%. Um bom controle glicêmico pode reduzir esse risco (ALLAN, L. D., 1993). A DMG não aumenta o risco de malformações congênitas mas está diretamente ligada às alterações hipertróficas do coração (ZIELINSKY; PICCOLI, 2012).

3.2 MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA (MCPH)

O músculo cardíaco caracteriza-se por ser estriado e possuir 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, 2002).

O miocárdio fetal difere do miocárdio adulto em vários aspectos. Em primeiro lugar, ele possui mais elementos não contráteis em comparação com o miocárdio adulto (60% vs 30%) (RYCHIK, J., 2004). O mecanismo de relaxamento também é diferente nos ventrículos do coração fetal, com remoção mais lenta do cálcio e da proteína contrátil troponina C (MAHONY, 1996). No feto, o principal combustível para geração de energia no miócito é o lactato (RYCHIK, J., 2004). O miocárdio fetal, dessa forma, apresenta relativa rigidez e menor complacência, repercutindo diretamente nas funções sistólicas e diastólicas (MAHONY, 1996).

A hipertrofia miocárdica é uma doença cardíaca heterogênea, com formas, etiologias e histórias variáveis. Usualmente o ventrículo esquerdo é afetado, mas pode afetar ambos os ventrículos (ZIELINSKY; PICCOLI, 2012). Um fato comum é a disfunção ventricular progressiva, que pode acarretar em falência cardíaca (MONGIOVÌ *et al.*, 2010).

O termo miocardiopatia foi usado pela primeira vez em 1957. Em 1968, a

OMS definiu miocardiopatias como “doenças de diferentes ou desconhecidas etiologias, em que a alteração dominante é a cardiomegalia e falência cardíaca”. Em 1980, a OMS classificou 3 tipos diferentes de miocardiopatia: dilatada, hipertrófica e restritiva (HEARTJF, 1980).

Finalmente, em 1995, a OMS propôs que a MCPH era uma doença do miocárdio associada a disfunção cardíaca sem alteração coronariana (SINGH; PILLAI, 2012).

A *American Heart Association* (AHA) propôs a seguinte definição de cardiomiopatias: “Miocardiopatias são um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas com disfunção mecânica e/ou elétrica, que usualmente (mas não invariavelmente) exibe hipertrofia ventricular inapropriada ou dilatação, devido a variedade de etiologias, sendo frequentemente genética. Miocardiopatias podem ser desordens confinadas ao coração ou sistêmicas e muitas vezes levam à morte cardiovascular ou à incapacidade progressiva devido à insuficiência cardíaca” (SINGH; PILLAI, 2012).

A definição de miocardiopatias pela *European Society of Cardiology* (ESC) é similar à da AHA, no entanto eles excluem o envolvimento miocárdico na doença coronariana arterial, hipertensão sistêmica e doença cardíaca valvular e congênita (SINGH; PILLAI, 2012).

A incidência de MCPH é de aproximadamente 6-11% de todas as doenças cardíacas fetais. A ecocardiografia é o exame realizado para conseguir este diagnóstico (MONGIOVÌ *et al.*, 2010).

A classificação da MCPH é difícil pois nem sempre a fisiopatologia é clara. Além disso, não há um consenso clínico sobre essa classificação (exemplo: baseada na origem, na fisiologia ou no tratamento). A fim de promover uma nomenclatura uniforme e bem definida entre o grupo de médicos e pacientes, a AHA dividiu a miocardiopatia em dois grandes grupos: Miocardiopatia primária (genética, mista e adquirida) onde a doença se restringe ao músculo cardíaco e miocardiopatia secundária, onde a patologia miocárdica é parte de uma variedade de desordens sistêmicas (MARON, 2008). A MCPH fetal resultante da hiperglicemia materna se enquadra nas cardiopatias primárias adquiridas.

As cardiomiopatias também podem apresentar um fator genético, porém o critério de classificação dessas mutações ainda apresenta controvérsias. As MCPH são geneticamente heterogêneas, apresentando diferentes genes causadores e

múltiplas mutações em cada gene. Variações em um mesmo gene podem causar diferentes fenótipos e mutações em diferentes genes podem causar uma cardiomiopatia fenotipicamente semelhante (BRAUNWALD *et al.*, 2017).

A primeira doença cardíaca estudada a nível molecular foi a MCPH. A descoberta da mutação na miosina- β foi um grande avanço nas pesquisas. Desde então, mais de 1.400 mutações em diferentes genes foram identificadas. Mutações nos genes MYBPC3 e MYH7 foram encontradas em 70% dos casos de MCPH em todas as idades (MARON; MARON; SEMSARIAN, 2012).

Toda essa investigação das condições maternas e fetais providencia dados para um aconselhamento pré-natal. Até a década passada, poucas opções terapêuticas estavam disponíveis, mas o diagnóstico completo ajudava no manejo perinatal e melhorava as condições de atendimento e sobrevivência dos fetos afetados (PEDRA, 2002). No entanto, terapias específicas baseadas na fisiopatologia e genética são promissoras para o futuro (BRAUNWALD *et al.*, 2017).

Os fatores de risco para um pior prognóstico nas crianças depende dos subgrupos (MCPH pura vs. combinada com miocardiopatia restritiva ou dilatada). As crianças com piores prognósticos são diagnosticadas com menos de um ano de idade, têm fenótipos mistos, baixo peso, falência cardíaca, fração de encurtamento baixa no ventrículo esquerdo, ou elevado valor de espessamento da parede posterior do ventrículo esquerdo ou do septo interventricular no momento do diagnóstico (BRAUNWALD *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da MCPH em fetos de mães diabéticas ocorre pela hipertrofia das células miocárdicas, mais acentuadamente no septo interventricular e parede do ventrículo esquerdo. Esses locais apresentam maior concentração de receptores de insulina (FOUDA *et al.*, 2013). A figura 1 ilustra uma imagem ecocardiográfica de coração fetal com MCPH.

FIGURA 1 - CORTE TRANSVERSAL DAS QUATRO CÂMARAS CARDÍACAS MODO-B E MODO-M:

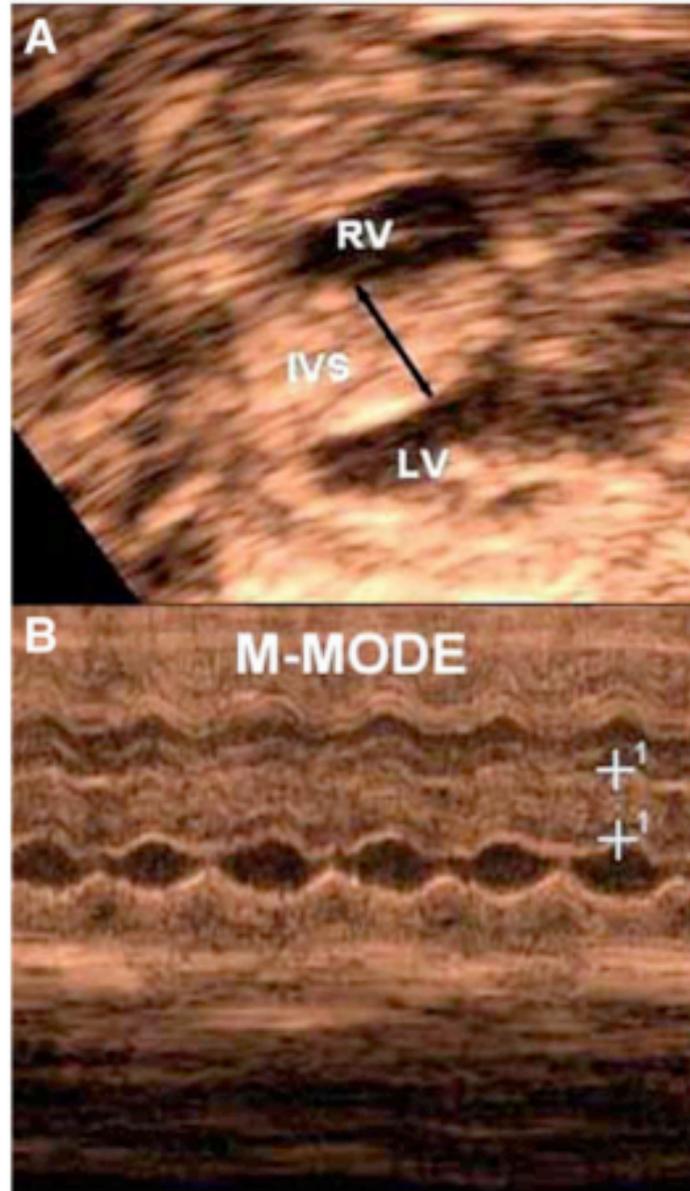


Fig. 1. A: Cross-sectional four-chamber view from a 33-week fetus of a diabetic mother with severe septal hypertrophy. B: M-mode tracing obtained from the same case showing increased thickness of the interventricular septum (distance between markers = 6.3 mm). RV = right ventricle; LV = left ventricle; IVS = interventricular septum.

Fonte: ZIELINSKY; PICCOLI, 2012, p.274

A insulina liga-se à subunidade α do receptor pertencente à família dos receptores de membrana que possuem receptor tirosina-quinase (SALTIEL; KAHN, 2001), provoca uma mudança estrutural na subunidade β , que leva à sua autofosforilação em tirosina e ativa sua capacidade tirosina-quinase. Uma vez

ativado, o receptor de insulina (IR) é capaz de fosforilar diversos substratos intracelulares, entre eles os substratos de receptor de insulina (IRS-1–4) e o Shc (SRC Homology collagen) (VELLOSO *et al.*, 1998). Essas proteínas fosforiladas recrutam e ativam diversos efetores intracelulares, com funções celulares diferentes (SALTIEL; KAHN, 2001). A via ERK está envolvida no controle do crescimento e da mitogênese, enquanto a ativação fosfatidil inositol (PI) 3-quinase pelo IRS-1 está envolvida preferencialmente nas ações metabólicas da insulina (SALTIEL; KAHN, 2001)(ARAÚJO *et al.*, 2005).

Em situações normais, a insulina ativa a produção de óxido nítrico (NO) em células endoteliais por um mecanismo dependente da fosfatidil inositol (PI) 3-quinase, levando ao aumento da produção local de NO com consequente efeito vasodilatador e antiapoptótico (GARCIA; INCERPI, 2008). Nesse estudo, o autor utilizou camundongos após identificar que em ratos espontaneamente hipertensos o NO pode apresentar efeitos anti-hipertróficos no coração. A figura 2 ilustra as vias de resposta à insulina nas células.

A insulina induz a fosforilação em tirosina do IRS-1, enquanto agentes que provocam resistência a insulina, tais com TNF α , ácidos graxos livres, estresse celular e hiperinsulinemia, induzem a ativação de quinases de serina/treonina que fosforilam o IRS-1 em serina, inibindo sua função (SYKIOTIS; PAPAVALASSILIOU, 2001). Assim, a redução da ativação da via fosfatidil inositol (PI) 3-quinase/Akt e a ativação preservada da via ERK, em situação de resistência a insulina e hiperinsulinemia, estão sendo consideradas como eventos fundamentais para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (BROWNSEY; BOONE; ALLARD, 1997). Esquema ilustrado também na figura 2.

FIGURA 2 - VIAS DE RESPOSTA NO CARDIOMIÓCITO À INSULINA:

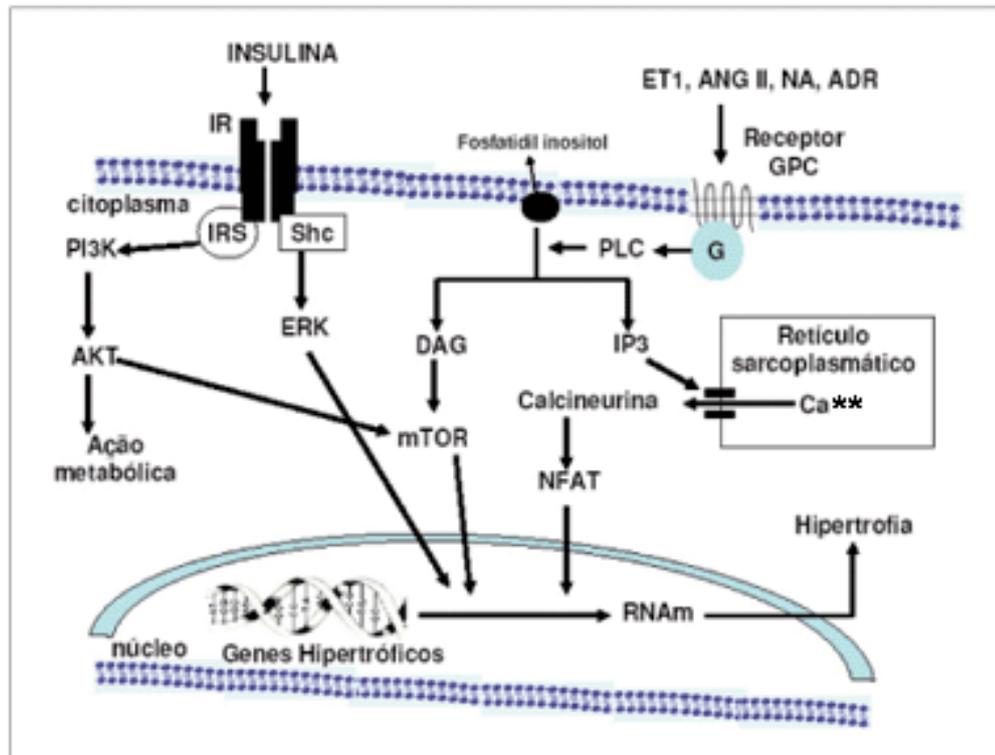


Fig. 4 - Vias de sinalização hipertrófica no cardiomiócito em respostas a estímulo neuro-hormonais. Inositol trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), fator nuclear ativador de célula T (NFAT), fosfolipase C (PLC), ácido ribonucléico mensageiro (RNAm), quinase regulada por sinal extracelular (ERK), receptor acoplado a proteína G (Receptor GPC), mammalian target of rapamycin (mTOR). Fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K), proteína quinase serina/teonina (AKT), SRC homology collagen (SHC), receptor de insulina (IR), substrato de receptor de insulina (IRS).

Fonte: GARCIA; INCERPI, 2008, p.445

Indiretamente, a insulina também pode induzir a hipertrofia cardíaca via aumento na expressão de RNAm dos receptores AT2 (SAMUELSSON *et al.*, 2006) e na ativação do sistema nervoso simpático (JOHN J. HUNTER, 1999).

No coração diabético, a glicose forma junções covalentes com as proteínas plasmáticas através de uma reação não enzimática entre os grupos aminoácidos livres de proteína e grupos carbonila de açúcares redutores, resultando na formação de produtos de glicosilação estáveis por rearranjo de Amadori (MISHRA *et al.*, 2017).

A função cardíaca sistólica e diastólica começou a ser avaliada de rotina há poucos anos e o que se vem percebendo é que, em particular, a função diastólica pode dar informações importantes sobre o prognóstico fetal (PEDRA, 2002).

3.3 FUNÇÃO CARDÍACA FETAL

O coração do embrião humano começa a bater após 22-23 dias da concepção e o sangue começa a circular no começo da quarta semana. O coração é um dos primeiros órgãos a se diferenciar e funcionar, estando completo na oitava semana de gestação. Ele começa como um tubo que se torce e se divide para formar as cavidades e as válvulas cardíacas (ARREZ-AYBAR; TURRERO-NOGUS; MARANTOS-GAMARRA, 2008).

O coração fetal deve ser encarado não estaticamente, mas como uma estrutura em evolução. A morfogênese cardíaca desenvolve-se a partir da 15ª semana até o término da gestação, apresentando mudanças progressivas na sua forma, função e tamanho neste período (TATANI, 1997).

A função cardíaca fetal pode ser alterada por condições primárias ou secundárias. As últimas são exemplificadas por anemia fetal, fístulas arteriovenosas, malformação adenomatóide cística congênita, hérnia diafragmática congênita, higroma cístico, transfusão feto-fetal (no feto receptor), teratoma sacrococcígeo, insuficiência placentária (MICHELFELDER, 2006) e, o objetivo deste estudo, a diabetes mellitus gestacional (CHU *et al.*, 2012).

O coração é um órgão geralmente afetado na resposta adaptativa de várias condições adversas. Dessa forma, a disfunção cardíaca fetal pode estar relacionada intrinsecamente a uma doença miocárdica ou a um mecanismo adaptativo secundário (RYCHIK, JACK *et al.*, 2007)(VAN MIEGHEM *et al.*, 2009). Conseqüentemente, o acesso à função cardíaca pode ser útil no diagnóstico e monitoramento de condições fetais severas (VAN MIEGHEM *et al.*, 2009)(HUHTA, 2004). Além disso, dada a evidência que indica a ocorrência de programação de doenças cardiovasculares adultas na vida fetal (BARKER *et al.*, 1989), a avaliação da função cardíaca pode ajudar a prever doenças futuras.

A ecocardiografia (ECO) fetal é um exame que consiste no estudo sistemático e cuidadoso do situs atrial e das conexões veno-atriais, atrioventriculares e ventrículo-arteriais. Envolve, igualmente, avaliação adequada das paredes miocárdicas, septos atrial e ventricular, além dos arcos aórtico e ductal (TATANI, 1997).

Apesar do foco principal da ECO consistir em identificar defeitos congênitos e arritmias, uma outra área que merece atenção é a avaliação da função cardíaca

fetal. Várias doenças fetais podem alterar a hemodinâmica atrial e/ou ventricular, resultando em mudanças no tamanho das cavidades cardíacas, formato, contratilidade, propriedades de enchimento, força, volume e débito cardíaco (DEVORE, 2005).

Para avaliar todo o espectro da função cardíaca são necessários 3 modalidades ultrassonográficas: Modo-M, Modo-B (bidimensional) e Doppler ecocardiográfico. A seguir, as figuras 3, 4 e 5 ilustram as formas de avaliações ecográficas.

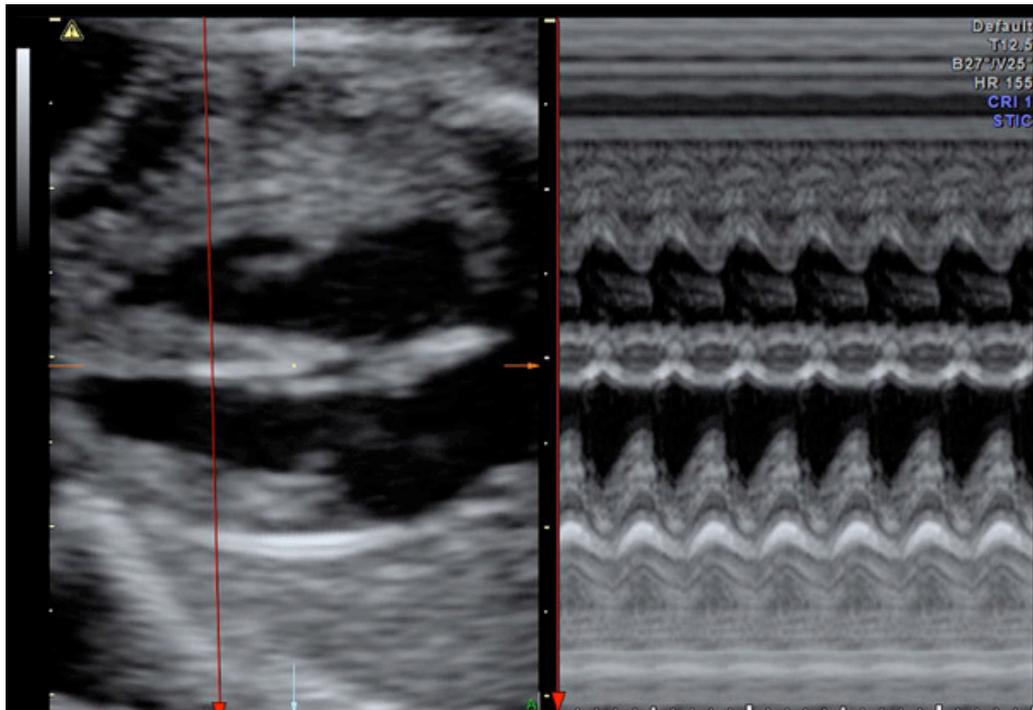
FIGURA 3 - MODO-B (BIDIMENSIONAL):



Fonte: Site Central Diagnostics. **Fetal echocardiography**, 2009¹

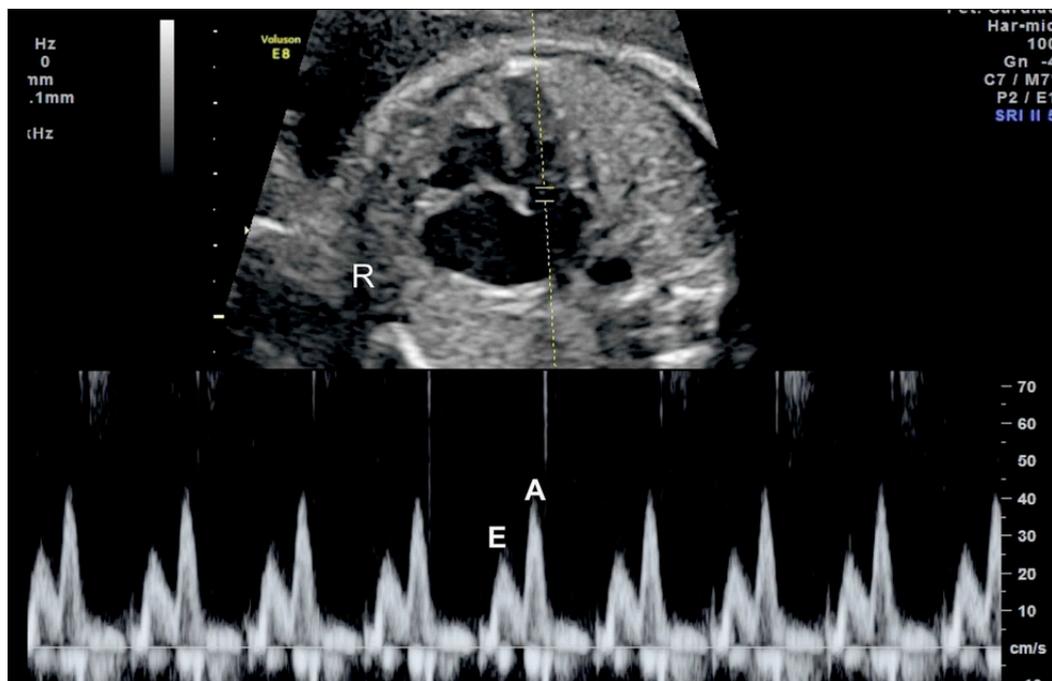
¹ - Disponível em: <http://www.centraldiagnostics.in/fetal_echocardiography>, acessado em 08/06/2017.

FIGURA 4: MODO-M:



Fonte: Site GE Healthcare – Voluson Club. **Clinical Expertise**, 2017²

FIGURA 5 - DOPPLER ECOCARDIOGRÁFICO:



Fonte: Site Obgyn Key. **Fetal Cardiac Function**, 2016³

² Disponível em: <<https://www.volusonclub.net/us/clinical-expertise>>, acessado em 08/06/2017.

³ Disponível em: <<https://obgynkey.com/fetal-cardiac-function/>>, acessado em 08/06/2017.

A avaliação através da ECO fetal antes da 18ª semana de gestação pode ser prejudicada devido à imaturidade do feto, o que dificulta o estudo adequado das estruturas cardíacas. No final da gravidez também pode haver limitações na visualização das estruturas cardíacas devido diminuição da janela acústica decorrente do tamanho do feto. A agitação, a estática fetal desfavorável e as gestações múltiplas também justificam uma reavaliação quando acabam limitando o estudo (CHEITLIN *et al.*, 2003)(LEE *et al.*, 2008).

Existe controvérsia na literatura sobre a indicação de ECO em todas as gestantes com diagnóstico de DMG. Isso porque quando se analisa a necessidade de uma avaliação específica pensando apenas em malformações estruturais congênitas, a DMG não tem percentuais diferentes da população geral (DONOFRIO *et al.*, 2014), no entanto, pensando na função cardíaca, vulnerável a mudanças durante todo o período gestacional, deve ser considerada uma avaliação ECO de rotina nessas pacientes (ZIELINSKY; PICCOLI, 2012).

A avaliação quantitativa das funções sistólica e diastólica do coração fetal implica na utilização de vários índices que, nas últimas décadas, foram sendo definidos e validados nas diferentes situações fisiológicas ou de normalidade (RYCHIK, JACK *et al.*, 2004).

A função cardíaca sistólica pode ser avaliada pela quantificação da fração de ejeção e do encurtamento sistólico dos ventrículos, através das medidas dos diâmetros sistólico e diastólico finais tanto pelo modos bidimensional e modo M. A utilidade destes métodos frequentemente fica limitada por dificuldade de obtenção das imagens adequadas devido janela ecográfica desfavorável ou pela posição fetal (MICHELFELDER, 2006).

O cálculo do débito cardíaco é realizado medindo-se a velocidade máxima do fluxo aórtico ou pulmonar ao Doppler e a área seccional da valva aórtica ou pulmonar pelo modo-M. O débito cardíaco de cada ventrículo aumenta exponencialmente durante a gestação, com o volume direito excedendo o esquerdo em cerca de 28% (TATANI, 1997).

O Índice de Performance Miocárdica (IPM) utiliza medidas obtidas ao Doppler pulsado dos fluxos de entrada e saída dos ventrículos. Consiste em um índice que avalia a função ventricular global. Sua fórmula é definida como o tempo de contração isovolumétrica somado ao tempo de relaxamento isovolumétrico, divididos pelo tempo de ejeção ventricular. A disfunção sistólica aumenta o tempo de

contração isovolumétrica e encurta o tempo de ejeção ventricular e a disfunção diastólica aumenta o tempo de relaxamento isovolumétrico. Dessa forma, um IPM aumentado indica disfunção ventricular, sem especificar o tipo (sistólica, diastólica ou mista) (ICHIZUKA *et al.*, 2005).

A função diastólica é avaliada pela ecocardiografia fetal através das curvas que relacionam tempo e velocidade de enchimento do ventrículo. O volume do fluxo de entrada ventricular durante a diástole é avaliado pela medida de velocidade do fluxo transvalvar mitral e tricúspide, sendo dependente do gradiente de pressão atrioventricular. Esta medida não permite uma determinação direta da função diastólica, mas auxilia na avaliação de relaxamento e da complacência ventricular (NISHIMURA *et al.*, 1989). A avaliação deste fluxo revela duas ondas de velocidade, a primeira correspondendo à do enchimento ventricular rápido (onda E) e a segunda à fase de enchimento decorrente da contração atrial (onda A) (OH *et al.*, 1997). As curvas de velocidade do fluxo mitral e tricúspide são obtidas através de Doppler pulsado.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado estudo tipo transversal através de análise de prontuários das pacientes atendidas no ambulatório de alto risco da Maternidade Darcy Vargas (MDV), na cidade de Joinville, no estado de Santa Catarina. As pacientes avaliadas foram submetidas à ecocardiografia fetal antes do início do tratamento da DMG, no período de 15/03/2013 até 11/12/2015.

4.2 CARACTERÍSTICAS INSTITUCIONAIS

A MDV é um centro de referência no acompanhamento das gestações de alto risco para todo o estado de Santa Catarina e atende exclusivamente o Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 2005 foi credenciada pelo Ministério da Educação e Cultura (MEC) e Ministério da Saúde (MS) como Hospital de Ensino.

Atualmente realiza em média 1.500 atendimentos no ambulatório de alto risco por mês e possui 33 leitos destinados à internações de gestantes em acompanhamento especializado.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos fetos de gestantes com diagnóstico de DMG, que realizaram o estudo ecocardiográfico antes do início do tratamento para a DMG, de gestação única, sem malformação e ausência de outras doenças que interfiram na formação do recém-nascido. O critério diagnóstico adotado para DMG é o da *American Diabetes Association*, com níveis de glicemia plasmática ≥ 92 mg/dl, ≥ 180 mg/dl e

153 mg/dl, em jejum, uma e duas horas após a ingesta de 75 gramas de glicose, respectivamente, e exame realizado entre a 24^a e a 28^a semana de gestação.

Foram excluídos os fetos que apresentaram alguma malformação diagnosticada posteriormente a inclusão.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados maternos avaliados foram: idade, paridade, índice de massa corporal pré-gravídico ($IMC=P/A^2$) e idade gestacional de inclusão no estudo. Os dados dos fetos avaliados foram: a medida do septo interventricular, da parede do ventrículo esquerdo e os valores de débito cardíaco (DC), índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (IPMVE), fração de encurtamento (Fenc) e relação E/A (tempo de relaxamento isovolumétrico).

Os fetos foram divididos em 3 grupos conforme a idade gestacional no momento da ecocardiografia: 24 – 27 semanas (n = 16), 28 – 31 semanas (n = 44) e 32 – 35 semanas (n = 19) (WANG *et al.*, 2016).

4.5 EXAME ECOCARDIOGRÁFICO

Todas as imagens ecocardiográficas foram realizadas seguindo os critérios do *American Institute of Ultrasound in Medicine* (AIUM) e do *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), que, em conjunto com a *American Heart Association* (AHA), definiram os componentes mandatórios na avaliação cardíaca fetal (DONOFRIO *et al.*, 2014).

Através do modo M foram realizadas medidas do septo interventricular e da parede do ventrículo esquerdo e também a análise sequencial bidimensional ao ECO. A medida do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo

esquerdo foi obtida em um corte longitudinal transverso ao nível da ponta das cúspides da valva átrio-ventricular esquerda pelo modo M (ALLAN, L., [S.d.]).

Valores superiores a dois desvios-padrão do normal conforme a idade gestacional em relação ao septo e/ou parede de ventrículo esquerdo foram considerados alterados, ou seja, portadores de MCPH (HAN *et al.*, 2015; LOPES L, 2015; ZIELINSKY; PICCOLI, 2012).

Para o cálculo do DC em mililitros/minuto foi utilizada a seguinte fórmula: $DC = 3,14 \times (AO/2)^2 \times VTI \times FC$, sendo AO = diâmetro da valva aórtica; VTI= tempo de velocidade integral ; FC= Frequência cardíaca fetal (GARCIA-FLORES *et al.*, 2011).

O IPMVE 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 válvula 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 expresso em segundos (FRIEDMAN *et al.*, 2003).

O valor da fração de encurtamento (Fenc) foi obtido através das medidas do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole pelo modo M (GARCIA-FLORES *et al.*, 2011).

O Doppler do fluxo de entrada ventrículo esquerdo foi obtido no ponto de coarctação da valva mitral, em posição apical de quatro câmaras. As medidas realizadas foram: Onda E – da linha de base até o pico da onda E, expresso em centímetros por segundo; onda A – da linha de base até o pico da onda A, expresso em centímetros por segundo; e relação E/A – divisão da velocidade da onda E pela velocidade da onda A (GARCIA-FLORES *et al.*, 2011).

O aparelho utilizado para a ecocardiografia fetal foi HD 7XE marca Philips®, transdutor convexo, e os exames foram todos realizados pelo mesmo examinador.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações obtidas foram inseridas no software Microsoft Excel versão 2016 e posteriormente analisadas através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Uma vez confirmada a normalidade de distribuição da amostra estudada, foi aplicado o Teste T de student para as variáveis quantitativas ou o a Análise de Variância de uma via (One-Way ANOVA Test) quando necessário. Para as variáveis qualitativas, foi aplicado o teste qui-quadrado (ou exato de Fischer). Em todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi conduzido de acordo com as regulamentações locais para boa prática clínica, especificamente a Resolução Nacional do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 466/12). A pesquisa foi realizada após autorização da Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação Educacional da Região de Joinville - UNIVILLE (CEP – Parecer 1.676.634).

O pesquisador ou os colaboradores foram responsáveis por fornecer informações às pacientes.

Nenhum dos autores possui qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras dos equipamentos, assim como concorrentes, não recebendo qualquer tipo de auxílio.

4.8 DESCARTE DE RESÍDUOS

Quanto ao descarte de resíduos, o banco de dados será guardado por 5 anos. Após este período, os dados serão picotados e reciclados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO

5.1.1 “O IMPACTO DA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA NA FUNÇÃO CARDÍACA DOS FETOS DE MÃES COM DIABETES GESTACIONAL ANTES DO TRATAMENTO”

Carolina Rossi Palmieri^a, Mona Adalgisa Simões^b, Júlia Simões Pabis^c, Mariana Ribeiro e Silva^c, Jean Carl Silva^d

^a Mestranda em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

^b Diretora técnica do Centro Multidisciplinar de Ensino Especializado e Pesquisa (C-MEP), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

^c Estudante de Medicina Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

^d Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Trabalho desenvolvido na Maternidade Darcy Vargas, no serviço de Cardiologia Fetal e Neonatal, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Endereço: Rua Miguel Couto, 44, bairro Anita Garibaldi, Joinville/SC, CEP. 89202-190

Dados para correspondência:

Carolina Rossi Palmieri

2598 Brynfield Cove, 30024, Suwanee, Georgia - USA

Telefone: +1(678)767-2250

E-mail: dracarolrossi@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de miocardiopatia hipertrófica (MCPH) e sua relação com a função cardíaca (FC) dos fetos de gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional (DMG) antes do início do tratamento.

Métodos: Foi realizado um estudo tipo corte transversal, no período de 15/03/2013 até 11/12/2015, em uma maternidade pública. Foram sujeitos do estudo fetos de gestantes portadoras de DMG antes do início do tratamento, em gestação única e sem outras patologias associadas. Foram avaliadas a presença de MCPH e a FC fetal através do débito cardíaco (DC), índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (IPMVE), fração de encurtamento (Fenc) e relação E/A e comparados os grupos com e sem MCPH conforme idade gestacional (IG).

Resultados: Foram avaliados 79 fetos, 61 (77,2%, IC95% 67,7-86,6, $p= 0,01$) apresentaram MCPH e 18 (22,7%, IC95% 13,4-32,3, $p= 0,02$) estavam normais. As maiores prevalências (85,71%, IC95% 64,7-98,2, $p= <0,01$) e (79,17%, IC95% 67,2-91,1, $p = <0,01$) foram em fetos entre 24 a 27 e 28-31 semanas. A função cardíaca esteve alterada através do DC (7699,27 vs 6173,00, $p= <0,01$) entre 24-27 semanas. O DC apresentou valor global médio de (7.144,78 vs 7.778,64, $p= 0,26$). O IPMVE, a Fenc e relação E/A não apresentaram alterações quando comparados fetos com e sem MCPH.

Conclusão: A prevalência de MCPH antes do início do tratamento do DMG foi de 77,2% e foi encontrado alteração da FC através do DC em fetos com MCPH.

Palavras chave: Diabetes gestacional, ecocardiografia, feto, cardiopatias, miocardiopatia hipertrófica, coração fetal.

Keywords: Diabetes gestational, echocardiography, fetus, heart diseases, cardiomyopathy hypertrophic, fetal heart.

O IMPACTO DA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA NA FUNÇÃO CARDÍACA DOS FETOS DE MÃES COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL ANTES DO TRATAMENTO

Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um grupo de desordens metabólicas caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (1). Durante muitos anos a diabetes mellitus gestacional (DMG) foi caracterizada como intolerância a glicose primeiramente reconhecida durante o período gestacional, independente da possibilidade dessa alteração já existir antes da gestação (2). Atualmente, mulheres com diagnóstico de diabetes no primeiro trimestre de gestação são consideradas diabéticas prévias e o diagnóstico de DMG se limita aos exames alterados no segundo e terceiro trimestre da gravidez (2).

No Brasil, a prevalência de DMG varia de 2,4% a 7,2% (3). Nos Estados Unidos, segundo o *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), 6-7% das gestações são complicadas pela DM, e dessas, 90% são atribuídas a DMG (4).

Durante o período gestacional, a saúde materna exerce influencia significativa no desenvolvimento fetal e a hiperglicemia materna é um fator de risco comum para os fetos (5). A DM afeta o coração fetal durante todo o período gestacional. No período inicial, ela dificulta a expressão adequada dos genes para o correto desenvolvimento do coração durante a embriogênese, causando problemas estruturais. No período mais avançado da gestação, a hiperinsulinemia fetal resultante do controle glicêmico materno inadequado aumenta a expressão dos

receptores de insulina nas células cardíacas. A insulina, um hormônio anabolizante, causa hiperplasia e hipertrofia das células do miocárdio, resultando em hipertrofia miocárdica (6)(7).

A miocardiopatia hipertrófica (MCPH) fetal é responsável por até 11% dos diagnósticos de alterações cardíacas intraútero. Ela pode estar presente como resposta a doenças cardíacas ou extra cardíacas (secundária) ou como resultado de uma alteração inerente ao miocárdio (primária) (8).

Em fetos com MCPH a função cardíaca pode estar comprometida, especialmente durante a diástole, devido a diminuição da distensão da parede do ventrículo esquerdo, alterando a dinâmica atrial esquerda (9).

A literatura é carente de artigos sobre a função cardíaca fetal em gestantes portadoras de DMG. Diante do exposto, o estudo avaliou a função cardíaca destes fetos.

Métodos

Foi realizado um estudo tipo transversal. Foram sujeitos deste estudo 79 fetos de gestantes portadoras de DMG. Foi avaliada a presença de MCPH e a função cardíaca destes fetos. O estudo foi realizado em uma maternidade pública no sul do país no período de 15/03/2013 até 11/12/2015. O exame foi realizado antes do início do tratamento da DMG.

Este estudo foi conduzido de acordo com as regulamentações locais para boa prática clínica, especificamente a Resolução Nacional do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 466/12). A pesquisa foi realizada após autorização da Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação Educacional da Região de Joinville - UNIVILLE (CEP

– Parecer 1.676.634). O pesquisador ou os colaboradores foram responsáveis por fornecer informações às pacientes. Nenhum dos autores possui qualquer vínculo ou relação com as empresas produtoras dos equipamentos, assim como concorrentes, não recebendo qualquer tipo de auxílio.

Foram incluídos fetos de gestantes com diagnóstico de DMG, de gestação única, sem malformação e ausência de outras doenças que interfiram na formação do recém-nascido. O critério diagnóstico adotado para DMG é o da *American Diabetes Association*, com níveis de glicemia plasmática ≥ 92 mg/dl, ≥ 180 mg/dl e 153 mg/dl, em jejum, uma e duas horas após a ingestão de 75 gramas de glicose, respectivamente, e exame realizado entre a 24^a e a 28^a semana de gestação.

Foram excluídos os fetos que apresentaram alguma malformação diagnosticada posteriormente a inclusão.

Os dados maternos avaliados foram: idade, paridade, índice de massa corporal pré-gravídico ($IMC=P/A^2$) e idade gestacional de inclusão no estudo. Os dados dos fetos avaliados foram: a medida do septo interventricular, da parede do ventrículo esquerdo e os valores de débito cardíaco (DC), índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (IPMVE), fração de encurtamento (Fenc) e relação E/A.

Os fetos foram divididos em dois grupos (com e sem MCPH) e conforme idade gestacional.

Todas as imagens ecocardiográficas foram realizadas seguindo os critérios do *American Institute of Ultrasound in Medicine* (AIUM) e do *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), que, em conjunto com a *American Heart Association* (AHA), definiram os componentes mandatórios na avaliação cardíaca fetal (10).

Através do Doppler ecocardiograma fetal foi realizada medidas do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo em uma análise sequencial bidimensional. A medida do septo e da parede do ventrículo foi obtida em um corte longitudinal transverso ao nível da ponta das cúspides da valva átrio-ventricular esquerda pelo modo M (11).

Valores superiores a dois desvios-padrão do normal conforme a idade gestacional em relação ao septo e/ou parede de ventrículo esquerdo foram considerados alterados, ou seja, portadores de MCPH (9,12,13).

Para o cálculo do DC em mililitros/minuto foi utilizada a seguinte fórmula: $DC = 3,14 \times (AO/2)^2 \times VTI \times FC$, sendo AO = diâmetro da valva aórtica; VTI= tempo de velocidade integral ; FC= frequência cardíaca fetal (14).

O IPMVE 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 válvula 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 expresso em segundos (15). Foram considerados alterados valores de IPMVE acima de 0,45 (16).

O valor da fração de encurtamento (Fenc) foi obtido através das medidas do ventrículo esquerdo na sístole e na diástole pelo modo M (14).

O Doppler do fluxo de entrada ventrículo esquerdo foi obtido no ponto de coarctação da valva mitral, em posição de quatro câmaras apical . As medidas realizadas foram: Onda E – da linha de base até o pico da onda E, expresso em centímetros por segundo; onda A – da linha de base até o pico da onda A, expresso

em centímetros por segundo; e relação E/A – divisão da velocidade da onda E pela velocidade da onda A (14). Valores acima de 0,81 foram descritos com alterados (17).

O aparelho utilizado para a ecocardiografia fetal foi HD 7XE marca Philips®, transdutor convexo, e os exames foram todos realizados pelo mesmo examinador.

Todas as informações obtidas foram inseridas no software Microsoft Excel versão 2016 e posteriormente analisadas através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Uma vez confirmada a normalidade de distribuição da amostra estudada, foi aplicado o Teste T de Student para as variáveis quantitativas ou o a Análise de Variância de uma via (One-Way ANOVA Test) quando necessário. Para as variáveis qualitativas, foi aplicado o teste qui-quadrado (ou exato de Fischer). Em todos os modelos analíticos, foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Resultados

Foram selecionados 79 pares (gestante-feto) que realizaram a avaliação ecocardiográfica antes de iniciar o tratamento para DMG. As pacientes foram divididas em dois grupos, o primeiro grupo foi formado pelas gestantes com fetos sem MCPH e o segundo grupo reuniu os fetos com MCPH.

As gestantes dos dois grupos não diferiram quanto a média de idade e o índice de massa corpórea (IMC). Foi encontrado diferença na classificação da paridade 2 à 3 partos anteriores, com maior número no grupo portador de MCPH. A

idade gestacional de realização do exame ecocardiográfico foi maior nos fetos com MCPH. Os dados estão agrupados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados maternos

	Normal (N=18)	MCPH (N=61)	p
Idade (anos)			
Média (DP)	32,6 (7,0)	32,0 (6,6)	0,76 [†]
Amplitude	18,0 - 44,0	18,0 - 45,0	
Paridade [N; %]			
1	8 (44,4)	18 (29,5)	0,27 [‡]
2 - 3	3 (16,6)	27 (44,2)	0,02 [‡]
> 3	7 (38,9)	14 (22,9)	0,20 [‡]
Idade Gestacional			
Média (DP)	28,3 (2,0)	30,3 (2,6)	<0,01 [†]
Amplitude	24,0 - 35,0	24,0 - 35,0	
IMC (kg/m ²)			
18,5 – 24,9	3 (16,6)	22 (36,1)	0,12 [‡]
25,0 - 29,9	7 (3,9)	18 (29,5)	0,39 [‡]
≥ 30,0	6 (33,3)	16 (26,2)	0,49 [‡]

Teste estatístico: [†] Teste T; [‡] Qui-quadrado/Exato de Fischer.

A medida do septo interventricular média global foi de $4,39 \pm 0,96$ e da parede lateral do ventrículo esquerdo foi de $3,03 \pm 0,59$. Sessenta e um (77,2%, IC95% 67,7-86,6, $p= 0,01$) fetos apresentavam medida de septo interventricular acima de dois desvio-padrão, sendo, dessa forma, considerados alterados. Dezoito (22,7%, IC95% 13,4-32,3, $p= 0,02$) fetos tinham a medida da parede lateral do ventrículo esquerdo acima de dois desvio-padrão, sendo, também, considerados pacientes com MCPH. Todos os fetos que apresentavam alteração na parede lateral do ventrículo esquerdo também tinham alteração de septo interventricular.

O septo interventricular dos fetos considerados normais teve média de 3,24 ($\pm 0,42$) vs. 4,73 ($\pm 0,80$), com $p = 0,01$. A parede lateral do ventrículo esquerdo teve média de 2,57 ($\pm 0,30$) vs. 3,17 ($\pm 0,59$) em pacientes com MCPH, com $p = 0,02$. A comparação de ambas estruturas avaliadas apresentou significância estatística.

A distribuição dos valores da medida do septo interventricular por idade gestacional demonstrou que a MCPH era predominante independente do tempo de gestação, sendo 85,71% entre 24 a 27 semanas, 79,17% entre 28 e 31 semanas e 64,71% entre 32-35 semanas.

Existe uma predominância de alteração septal ($p < 0,01$) entre 24-27 e 28-31 semanas, mas o mesmo não ocorre entre 32-35 semanas. Na avaliação global do septo também se identificou uma alteração significativa. Um pouco diferente do que ocorre no septo, a parede lateral do ventrículo esquerdo apresenta mais alteração ($p < 0,01$) em fetos de 28-31 e 32-35 semanas, mas isso não acontece entre 24-27 semanas. Globalmente os valores da medida da parede lateral do ventrículo esquerdo também apresenta diferença. Os dados relatados estão agrupados na tabela 2.

Tabela 2 - Aferições anatômicas do coração fetal

	Idade gestacional (semanas)			Valor p	Global
	24 - 27	28 - 31	32 - 35		
Septo interventricular					
Média ± DP	4,52 ± 1,11	4,43 ± 0,88	4,18 ± 1,10	0,57 [†]	4,39 ± 0,96
Normal	2 (14,29)	10 (20,83)	6 (35,29)	0,36 [‡]	18 (22,78)
MCPH	12 (85,71)	38 (79,17)	11 (64,71)		61 (77,22)
Valor p	< 0,01 [‡]	< 0,01	0,22	...	< 0,01
Parede lateral do VE					
Média ± DP	3,01 ± 0,36	3,09 ± 0,66	2,87 ± 0,55	0,54 [†]	3,03 (0,59)
Normal	10 (71,43)	36 (75,00)	15 (88,24)	0,61 [‡]	61 (77,22)
MCPH	4 (28,57)	12 (25,00)	2 (11,76)		18 (22,78)
Valor p	0,11	< 0,01	< 0,01	...	< 0,01

Teste estatístico: [†] Análise de variância; [‡] Qui-quadrado/Exato de Fischer.

A função cardíaca fetal avaliada através da análise do débito cardíaco (DC), do índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo (IPMVE), da fração de encurtamento (Fenc) e da relação E/A.

Os fetos estudados nos dois grupos não diferiram na avaliação dos dados cardíacos. O IPMVE em fetos com hipertrofia cardíaca foi de 0,44 (±0,10) e em 2 pacientes foram encontrados valores alterados. Na relação E/A, 13 fetos com MCPH e 4 fetos normais apresentaram alteração. Os dados estão agrupados na tabela 3.

Tabela 3 – Dados gerais da função cardíaca fetal

	Normal (N=18)	MCPH (N=61)	p
DC			
Média ± DP	7144,78 ± 1972,77	7778,64 ± 2413,24	0,26 †
IPMVE			
Média ± DP	0,24 ± 0,06	0,24 ± 0,10	0,83 †
≤ 0,45	18 (100,00)	56 (91,80)	
> 0,45	0 (0,00)	2 (3,27)	...
Fenc			
Média ± DP	34,64 ± 6,98	33,72 ± 6,87	0,63 †
E/A			
Média ± DP	0,72 ± 0,10	0,73 ± 0,11	0,46 †
≤ 0,81	14 (77,78)	48 (77,05)	
> 0,81	4 (22,22)	13 (21,31)	0,93 ‡

Teste estatístico: † Teste T; ‡ Qui-quadrado/Exato de Fischer.

Foi também realizada análise dos valores do DC, IPMVE, Fenc e relação E/A divididos por idade gestacional. Separando os fetos por idade gestacional, observou-se significância estatística no DC entre 24-27 semanas de gestação, comparando os pacientes normais com os fetos diagnosticados com MCPH. O IPMVE apresentou valores crescentes acompanhando a idade gestacional. A Fenc manteve valores próximos entre as idades gestacionais e entre fetos normais e com MCPH. A relação E/A evidencia valores crescentes, principalmente entre 28-31 e 32-35 semanas nos fetos normais, porém o mesmo não se observa em pacientes com MCPH. Os dados estão relatados estão explícitos na tabela 4.

Tabela 4 - Dados da função cardíaca dos fetos divididos por idade gestacional

Idade gestacional (semanas)		DC	IPMVE	Fenc	E/A
24 - 27	Normal	7699,27 ±1420,00	0,20 ±0,01	33,40 ± 7,58	0,70 ±0,01
	MCPH	6173,00 ±183,85	0,21 ±0,03	31,06 ±8,15	0,72 ±0,11
	Valor p [†]	< 0,01	0,27	0,68	0,14
28 - 31	Normal	7694,53 ±2398,29	0,25 ±0,06	35,81 ±5,34	0,70 ±0,13
	MCPH	7470,00 ±2546,65	0,23 ±0,08	34,20 ±5,92	0,74 ± 0,12
	Valor p [†]	0,88	0,66	0,22	0,40
32 - 35	Normal	8328,09 ±3434,15	0,26 ±0,07	32,04 ±7,87	0,76 ±0,06
	MCPH	6806,83 ±1387,64	0,29 ±0,17	35,12 ±9,11	0,72 ±0,09
	Valor p [†]	0,22	0,61	0,48	0,83

Teste estatístico: [†] Teste T

Discussão

A MCPH como alteração cardíaca em fetos de gestantes portadoras de DMG já é um diagnóstico de conhecimento abrangente na literatura mundial (9)(13)(18). Essa alteração envolve o ventrículo direito e a parede do ventrículo esquerdo, mas a hipertrofia septal é mais evidente devido a grande quantidade de receptores de insulina nesta área cardíaca (19)(20).

Nossa avaliação evidenciou que a espessura do septo interventricular acima de dois desvios-padrão realmente é predominante em todos os grupos de idade gestacional e que todos os fetos com hipertrofia de parede do ventrículo esquerdo também apresentavam septo alterado. Em estudo prévio, realizado com pacientes em tratamento para diabetes, há demonstração de prevalência da MCPH em fetos

com menor idade gestacional (21), porém, devemos questionar se a redução no número de pacientes com hipertrofia cardíaca ocorre devido tratamento para DMG ou existência de um mecanismo de adaptação intrínseco. Tivemos um maior percentual de MCPH entre 24-27 semanas (85,71%), com redução progressiva conforme o aumento da idade gestacional.

Na literatura foram encontrados valores de 66 e 69% de diagnóstico de MCPH em fetos durante o tratamento do diabetes e no recém-nascido respectivamente (14)(13). Em nosso estudo encontramos 77,2% (IC95% 67,7-86,6) dos fetos com MCPH antes do tratamento para DMG.

Um artigo avaliando fetos de mães já em tratamento para DMG, ou DM, e compensadas, ou seja, com glicemia de jejum ≤ 90 mg/dl e pós-prandial ≤ 120 mg/dl, observou-se 27,9% de MCPH (21). O percentual inferior ao encontrado no nosso estudo mostra a necessidade de reavaliar os fetos após o início do tratamento devido a possibilidade de redução expressiva no número de pacientes com MCPH. Essa redução na amostra com hipertrofia miocárdica após o tratamento da DMG foi justificada por outros autores após uma análise de regressão logística que apontou um risco 7,7 vezes maior de MCPH em fetos de gestantes sem controle glicêmico (13).

O aumento progressivo do DC foi observado em estudo prévio, mesmo nos fetos com deterioração do desempenho miocárdico (22). Nossa avaliação também apresentou aumento do DC relacionado ao avanço da IG, mais expressivamente a partir de 32 semanas, em fetos normais.

A alteração do DC pode ser um preditor de efeitos adversos pós-natais, mais importante ainda quando ocorre com 34-36 semanas (22). Não realizamos a avaliação do desfecho no recém nascido, porém identificamos uma alteração com

significância estatística no DC de pacientes com 24-27 semanas que apresentavam MCPH. O resultado não se repetiu em idades gestacionais posteriores, podendo sugerir uma adaptação fetal com o avanço da gravidez. Estudos avaliando esse parâmetro ainda são escassos na literatura.

A função ventricular global, esquerda ou direita, pode ser estimada pelo cálculo do índice de performance miocárdica (IPM) em que a soma dos tempos de relaxamento e contração isovolumétricas são divididos pelo tempo de ejeção (15). Um resultado anormal do IPM pode estar associado a alterações na função cardíaca observadas em fetos com risco, ou com diagnóstico, de disfunções miocárdicas (10). Sabendo que o IPM aumenta gradativamente com a IG e considerando valores acima de 0,45 como anormais (16)(23), identificamos 2 pacientes com MCPH apresentando resultado do IPM alterado.

A medida da fração de encurtamento (Fenc) pode ser útil na avaliação e acompanhamento de fetos que apresentem riscos para o desenvolvimento de cardiomiopatias. Em condições normais os valores não se alteram do segundo para o terceiro trimestre (10)(24). Analisando os valores obtidos, também não observamos alteração dos resultados separando os fetos por idade gestacional.

Na avaliação da relação E/A da válvula mitral não foi observada diferença entre os fetos normais e com MCPH, inclusive com valores percentuais muito próximos entre os dois grupos. Na divisão por idade gestacional, os fetos normais apresentaram valores crescentes, relacionando-se com as semanas de gestação, compatível com resultados em literaturas prévias (17)(25). Já nos pacientes com MCPH não foi observado um aumento progressivo acompanhando a idade cronológica fetal a partir da 32^a semana.

Estudo retrospectivo em fetos com cardiomiopatias, identifica que a disfunção diastólica não é tão bem tolerada pelo feto quanto a disfunção sistólica, aumentando em 8 vezes o risco relativo de mortalidade fetal quando comparados outros parâmetros em uma análise de regressão logística (26). O risco de morte intrauterina aumenta em 2x e perinatal em 3x quando o septo está $\geq 4,5$ mm ou a relação septo/parede do ventrículo esquerdo está $\leq 1,18$ (6). A mortalidade pós-natal no artigo já relatado acima foi de 51,7%, consequência da hidropsia, disfunção sistólica e diastólica, regurgitação da valva atrioventricular e relação E/A alterada (26).

Se as consequências fetais e neonatais são tão expressivas, devemos questionar o que acontece com a função cardíaca dos adultos que têm como histórico as alterações decorrentes da MCPH intrauterina.

O pequeno número de pacientes observados limita os resultados, porém poucos estudos na literatura avaliam esses fetos antes do início do tratamento para DMG. Identifica-se a necessidade de acompanhamento desses fetos durante o terapêutica a fim de identificar mudanças nos resultados obtidos na avaliação ecocardiográfica antes do início do tratamento.

Referência bibliográfica

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 8];35 Suppl 1:S64–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3632174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Tests D, Diabetes FOR. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S8–16.
3. Silva AL da, Amaral AR do, Oliveira DS de, Martins L, Silva MR e, Silva JC. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria;

- 2016;93(1):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.04.004>
4. Bimson BE, Rosenn BM, Morris SA, Sasso EB, Schwartz RA, Brustman LE. Current trends in the diagnosis and management of gestational diabetes mellitus in the United States*. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. Taylor & Francis; 2016;0(0):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819164> \n <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1257603>
 5. Chu C, Gui YH, Ren YY, Shi LY. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomed Environ Sci* [Internet]. The Editorial Board of Biomedical and Environmental Sciences; 2012 Mar [cited 2013 Sep 30];25(1):15–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424622>
 6. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MSE, Hassanin AS, Laban M, Elsayed HM. Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. 2015;39–43.
 7. Wang X, Lian Y, Wang X, Tian M. Study of Regional Left Ventricular Longitudinal Function in Fetuses with Gestational Diabetes Mellitus by Velocity Vector Imaging. *Echocardiography*. 2016;33(8):1228–33.
 8. Ezon DS, Ayres NA, Altman CA, Denfield SW, Morris SA, Maskatia SA. Echocardiographic Parameters and Outcomes in Primary Fetal Cardiomyopathy. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2016;35(9):1949–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466259>
 9. Zielinsky P, Piccoli AL. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May [cited 2013 Oct 13];88(5):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445568>
 10. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–242.
 11. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* [Internet]. [cited 2016 Apr 8];25(3):223–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15360115>
 12. Lopes L CS. *Ecocardiografia fetal*. v.1 ed. Revinter; 2015. p. 113–7.

13. Han S, Wang G, Jin Y, Ma Z, Jia W, Wu X. Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. 2015;1–19.
14. Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Oct 1];154(1):24–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800336>
15. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(1):33–6.
16. Davey B, Szwasz A, Rychik J. Diagnosis and management of heart failure in the fetus. 2016;64(5):471–92.
17. Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, McDonald RW, Reller MD, et al. Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol*. 1997;79(2):173–7.
18. Rossi C, Mona P, Simões A, Ribeiro M, Ferreira B, Silva JC. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes before Initiating Treatment Prevalência de miocardiopatia hipertrófica em fetos de mães com diabetes gestacional antes do tratamento. 2017;
19. Garg S, Sharma P, Sharma D, Behera V, Durairaj M, Dhall A. Use of Fetal Echocardiography for Characterization of Fetal Cardiac Structure in Women With Normal Pregnancies and Gestational Diabetes Mellitus. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2016 Apr 8];33(8):1365–9. Available from: <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/doi/10.7863/ultra.33.8.1365>
20. Fouda UM, Abou EIKassem MM, Hefny SM, Fouda RM, Hashem AT. Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 Oct 13];26(6):571–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176302>
21. Simões MA, Silva JC, Oliveira FM De, Almeida LP De, Binotto CN, Miyague NI, et al. Análise Doppler Ecocardiográfica Fetal de Gestantes Portadoras de Diabete Melito Gestacional. *Rev bras ecocardiogr imagem Cardiovasc*. 2011;24(4):35–40.
22. Pilania R, Sikka P, Rohit MK, Suri V, Kumar P. Fetal cardiodynamics by

- echocardiography in insulin dependent maternal diabetes and its correlation with pregnancy outcome. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(7):5–8.
23. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):321–5.
 24. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):515–41.
 25. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Felicetti M, Ricci C, et al. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31(9):1159–62.
 26. Pedra SRF. Fetal Cardiomyopathies: Pathogenic Mechanisms, Hemodynamic Findings, and Clinical Outcome. *Circulation [Internet].* 2002 Jul 15 [cited 2013 Oct 13];106(5):585–91. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000023900.58293.FE>

6 CONCLUSÃO

A MCPH foi diagnosticada em 77,2% dos fetos de mães com diagnóstico de DMG. A miocardiopatia foi prevalente em todas as idades gestacionais estudadas antes do início do tratamento.

Foi encontrada alteração da FC através do DC em fetos com MCPH entre 24-27 semanas de gestação. Os demais parâmetros avaliados não tiveram diferença estatística significativa entre o grupo normal e o com MCPH.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKBARIASBAGH, P. *et al.* Cardiovascular Malformations in Infants of Diabetic Mothers: A Retrospective Case-Control Study. *Acta medica Iranica*, v. 55, n. 2, p. 103–108, 2017.
- ALLAN, L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatric cardiology*, v. 25, n. 3, p. 223–33, [S.d.]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15360115>>. Acesso em: 8 abr. 2016.
- ALLAN, L. D. Fetal cardiology. *Current Paediatrics*, v. 3, n. 1, p. 48–51, 1993.
- ARAÚJO, E. P. *et al.* Short-term in vivo inhibition of insulin receptor substrate-1 expression leads to insulin resistance, hyperinsulinemia, and increased adiposity. *Endocrinology*, v. 146, n. 3, p. 1428–1437, 2005.
- ARREZ-AYBAR, L. A.; TURRERO-NOGUS, A.; MARANTOS-GAMARRA, D. G. Embryonic cardiac morphometry in Carnegie stages 15-23, from the Complutense University of Madrid Institute of Embryology Human Embryo Collection. *Cells Tissues Organs*, v. 187, n. 3, p. 211–220, 2008.
- BARKER, D. J. *et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 298, n. 6673, p. 564–567, 1989.
- BENNETWITZ HG. The first recorded case of diabetic pregnancy. *Diabetologia*, v. Aug;32(8):, 1989.
- BIMSON, B. E. *et al.* Current trends in the diagnosis and management of gestational diabetes mellitus in the United States*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 0, n. 0, p. 1–6, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819164>\nhttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1257603>.
- BRAUNWALD, E. E. *et al.* Cardiomyopathy Compendium Pediatric Cardiomyopathies. p. 855–874, 2017.
- BROWNSEY, R. W.; BOONE, A. N.; ALLARD, M. F. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular research*, v. 34, n. 1, p. 3–24, abr. 1997.
- CARPENTER, M. W.; COUSTAN, D. R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 144, n. 7, p. 768–773,

1982. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90349-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(82)90349-0)>.
- CHEITLIN, M. D. *et al.* ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 16, n. 10, p. 1091–1110, 2003.
- CHU, C. *et al.* The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomedical and environmental sciences : BES*, v. 25, n. 1, p. 15–22, mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424622>>. Acesso em: 30 set. 2013.
- CONSIDERATIONS, G. Cardiac screening examination of the fetus: Guidelines for performing the “basic” and “extended basic” cardiac scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 27, n. 1, p. 107–113, 2006.
- DAVEY, B.; SZWAST, A.; RYCHIK, J. Diagnosis and management of heart failure in the fetus. v. 64, n. 5, p. 471–492, 2016.
- DEVORE, G. R. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 10, n. 6, p. 515–541, 2005.
- DI SALVO, G. *et al.* Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 31, n. 9, p. 1159–1162, 2005.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, v. 35 Suppl 1, p. S64–71, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3632174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 8 nov. 2013.
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes research and clinical practice*, v. 103, n. 3, p. 341–363, mar. 2014.
- DONOFRIO, M. T. *et al.* Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 129, n. 21, p. 2183–2242, 2014.
- ELMEKKAWI, S. F. *et al.* Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. p. 39–43, 2015.
- EZON, D. S. *et al.* Echocardiographic Parameters and Outcomes in Primary Fetal Cardiomyopathy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 35, n. 9, p. 1949–1955, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466259>>.
- FOUDA, U. M. *et al.* Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and

- function of fetal heart in diabetic pregnancies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 26, n. 6, p. 571–5, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176302>>. Acesso em: 13 out. 2013.
- FREINKEL, N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, v. 29, n. December, p. 1023–35, 1980.
- FRIEDMAN, D. *et al.* Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 21, n. 1, p. 33–36, 2003.
- GARCIA-FLORES, J. *et al.* Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, v. 154, n. 1, p. 24–6, jan. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800336>>. Acesso em: 1 out. 2013.
- GARCIA, J. A. D.; INCERPI, E. K. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrófico do óxido nítrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 90, p. 443–450, 2008.
- GARG, S. *et al.* Use of Fetal Echocardiography for Characterization of Fetal Cardiac Structure in Women With Normal Pregnancies and Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 33, n. 8, p. 1365–1369, 1 ago. 2014. Disponível em: <<http://www.jultrasoundmed.org/cgi/doi/10.7863/ultra.33.8.1365>>. Acesso em: 8 abr. 2016.
- GOLBERT, A.; CAMPOS, M. A. A. Diabetes melito tipo 1 e gestação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 2, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000200018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.
- GUYTON, A. *Tratado de Fisiologia Médica*. Décima edi ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2002.
- HAN, S. *et al.* Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. p. 1–19, 2015.
- HARADA, K. *et al.* Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *The American journal of cardiology*, v. 79, n. 2, p. 173–177, 1997.
- HEARTJF, B. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification

- of cardiomyopathies. *British heart journal*, v. 44, n. 6, p. 672–673, 1980.
- HERNANDEZ-ANDRADE, E. *et al.* Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 29, n. 3, p. 321–325, 2007.
- HUHTA, J. C. Guidelines for the Evaluation of Heart Failure in the Fetus With or Without Hydrops. *Pediatric Cardiology*, v. 25, n. 3, p. 274–286, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00246-003-0591-3>>.
- ICHIZUKA, K. *et al.* The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Human Development*, v. 81, n. 3, p. 273–279, 2005.
- JOHN J. HUNTER, K. R. C. Cardiac Hypertrophy and Failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 341, n. 17, p. 1276–1283, 1999.
- LEE, W. *et al.* ISUOG consensus statement: What constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 32, n. 2, p. 239–242, 2008.
- LOPES L, C. S. Ecocardiografia fetal. v.1. ed. [S.l.]: Revinter, 2015. p. 113–117.
- MAHONY, L. Calcium homeostasis and control of contractility in the developing heart. *Seminars in perinatology*, v. 20, n. 6, p. 510–519, dez. 1996.
- MARON, B. J. Is the 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies the gold standard?: The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard. *Circulation: Heart Failure*, v. 1, n. 1, p. 72–76, 2008. Disponível em: <<http://circheartfailure.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770826>>.
- MARON, B. J.; MARON, M. S.; SEMSARIAN, C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years Clinical Perspectives. *JAC*, v. 60, n. 8, p. 705–715, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>>.
- MESTMAN, J. H. Historical Notes on Diabetes and Pregnancy. *The Endocrinologist*, v. 12, n. 3, 2002. Disponível em: <http://journals.lww.com/theendocrinologist/Fulltext/2002/05000/Historical_Notes_on_Diabetes_and_Pregnancy.10.aspx>.
- METZGER, B. E.; FREINKEL, N. Inquiries into the pathogenesis of gestational diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 119, p. 201–208, 1979.
- MICHELFEELDER, E. C. Doppler echocardiographic characterization of the fetus in distress. *Progress in Pediatric Cardiology*, v. 22, n. 1, p. 31–39, 2006.

- MISHRA, P. K. *et al.* Diabetic Cardiomyopathy: An Immunometabolic Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, v. 8, n. April, 2017. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00072/full>>.
- MONGIOVI, M. *et al.* Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Current pharmaceutical design*, v. 16, n. 26, p. 2929–2934, 2010.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, v. 122, n. 2, p. 358–369, 2013.
- NISHIMURA, R. A. *et al.* Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clinic proceedings*, v. 64, n. 1, p. 71–81, jan. 1989.
- O'SULLIVAN JB, M. C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, v. May-Jun;13, 1964.
- OH, J. K. *et al.* The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, v. 10, n. 3, p. 246–270, abr. 1997.
- PEDRA, S. R. F. F. Fetal Cardiomyopathies: Pathogenic Mechanisms, Hemodynamic Findings, and Clinical Outcome. *Circulation*, v. 106, n. 5, p. 585–591, 15 jul. 2002. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000023900.58293.FE>>. Acesso em: 13 out. 2013.
- PILANIA, R. *et al.* Fetal cardiodynamics by echocardiography in insulin dependent maternal diabetes and its correlation with pregnancy outcome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 10, n. 7, p. 5–8, 2016.
- PU, J. *et al.* Racial/Ethnic Differences in Gestational Diabetes Prevalence and Contribution of Common Risk Factors. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 29, n. 5, p. 436–443, 2015.
- ROSANO, A. *et al.* Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *Journal of epidemiology and community health*, v. 54, n. 9, p. 660–6, 2000. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1731756&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- ROSSI, C. *et al.* Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers

- with Gestational Diabetes before Initiating Treatment Prevalência de miocardiopatia hipertrófica em fetos de mães com diabetes gestacional antes do tratamento. 2017.
- RYCHIK, J. *et al.* American society of echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 17, n. 7, p. 803–810, jul. 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731704003827>>. Acesso em: 8 abr. 2016.
- RYCHIK, J. Fetal Cardiovascular Physiology. *Pediatric Cardiology*, v. 25, n. 3, p. 201–209, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00246-003-0586-0>>.
- RYCHIK, J. *et al.* The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 197, n. 4, 2007.
- SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742412>>.
- SAMUELSSON, A.-M. *et al.* Hyperinsulinemia: effect on cardiac mass/function, angiotensin II receptor expression, and insulin signaling pathways. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 291, n. 2, p. H787–96, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565309>>.
- SCHEEN, A. J. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta clinica Belgica*, v. 58, n. 6, p. 335–341, 2010.
- SCHIERZ, I. A. M. *et al.* Transitional hemodynamics in infants of diabetic mothers by targeted neonatal echocardiography, electrocardiography and peripheral flow study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 0, n. 0, p. 1–20, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2017.1320544>>.
- SILVA, A. L. DA *et al.* Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria*, v. 93, n. 1, p. 87–93, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.04.004>>.
- SIMÕES, M. A. *et al.* Análise Doppler Ecocardiográfica Fetal de Gestantes Portadoras de Diabetes Mellito Gestacional. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*, v. 24, n. 4, p. 35–40, 2011.
- SINGH, B. K.; PILLAI, K. K. Classification and Definitions of Cardiomyopathies.

- Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management*, 2012.
- SYKIOTIS, G. P.; PAPAVALASSILIOU, A. G. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1: a novel target for the reversal of insulin resistance. *Mol.Endocrinol.*, v. 15, n. 0888-8809 (Print), p. 1864–1869, 2001.
- TATANI, S. B. Ecocardiografia Fetal . Apresentando o Método. *Arq Bras Cardiol*, v. 69, n. nº 3, p. 197–201, 1997.
- TESTS, D.; DIABETES, F. O. R. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. January, p. S8–S16, 2015.
- The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 78, n. 1, p. 69–77, jul. 2002.
- VAN MIEGHEM, T. *et al.* Left ventricular cardiac function in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 34, n. 4, p. 424–429, 2009.
- VELLOSO, L. A. *et al.* Insulin signalling in heart involves insulin receptor substrates-1 and -2, activation of phosphatidylinositol 3-kinase and the JAK 2-growth related pathway. *Cardiovascular research*, v. 40, n. 1, p. 96–102, out. 1998.
- WANG, X. *et al.* Study of Regional Left Ventricular Longitudinal Function in Fetuses with Gestational Diabetes Mellitus by Velocity Vector Imaging. *Echocardiography*, v. 33, n. 8, p. 1228–1233, 2016.
- WEINERT, L. S. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: Comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*, v. 33, n. 7, p. 2010, 2010.
- ZIELINSKY, P.; PICCOLI, A. L. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early human development*, v. 88, n. 5, p. 273–8, maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445568>>. Acesso em: 13 out. 2013.

8 APÊNDICE

8.1 FICHA DE COLETA

Nome : _____

Idade: _____ DUM; ___ / ___ / ___ IG/DUM: _____ inclusão

Gesta: _____

Peso pré-gest: ___ Estatura: ___ IMC pré-gest: ___ Peso final: ___ G peso total ___

DM: Tipo 1 () Tipo 2 () DMG ()

Diag DMG: GJ: ___ G2hs 75g ___ USG 1º Circunf Abd fetal ___

G média em jejum: ___ G média pós-prandial: ___ HBA 1C (3T) ___

Patologias associadas e outras

intercorrências _____

Dados ecocardiográficos:

Frequência cardíaca fetal:

Circunferência abdominal fetal:

Diâmetro via saída VD: VE:

VTI da art pulmonar:

Onda A valva mitral:

Onda E valva mitral:

Segmento A (mitral):

Segmento B (aorta):

VTI do fluxo da AO:

Medida do septo interventricular:

Medida da parede do ventrículo esquerdo:

Medida do VE na sístole (modo-M):

Medida do VE na diástole (modo-M):

8.2 ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (RBGO)

Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:9–13.
DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1598602>.
ISSN 0100-7203.

“PREVALÊNCIA DE MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA EM FETOS DE MÃES COM DIABETES GESTACIONAL ANTES DO TRATAMENTO”

“PREVALENCE OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN FETUSES OF MOTHERS WITH GESTATIONAL DIABETES BEFORE INITIATING TREATMENT”

Carolina Rossi Palmieri^a, Mona Adalgisa Simões^b, Jean Carl Silva^c, Anelise Darabas dos Santos^d, Mariana Ribeiro e Silva^d, Bruna Ferreira^d

^aMaster of Science Student, Health and Environment Master of Science Program, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

^b Neonatology Department, Maternidade Darcy Vargas, Joinville, Santa Catarina, Brazil.

^c Medicine Department, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brazil.

^d Medicine Student, Universidade da Região de Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brazil.

Research conducted at Maternidade Darcy Vargas, in the Neonatology Centre, Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Address: Rua Miguel Couto, 44, bairro Anita Garibaldi, Joinville/SC, CEP.

89202-190

Corresponding author:

Carolina Rossi Palmieri

Rua Blumenau, 26, bairro América, Joinville/SC, CEP. 89204-248

Telefone/Fax: 47 3026-6765

E-mail: dracarolrossi@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de miocardiopatia hipertrófica em fetos de gestantes com diabetes mellitus gestacional no início do tratamento.

Métodos: Foi realizado um estudo tipo corte transversal, no período de 01/07/2013 até 20/12/2013, em uma maternidade pública. Foram sujeitos do estudo 63 fetos de gestantes portadoras de diabetes mellitus gestacional, em gestação única e sem outras patologias associadas. Foi realizada ecocardiografia fetal antes do início do tratamento do diabetes. O diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica (MCPH) foi realizado quando a medida do septo interventricular ou parede ventricular estava superior à dois desvios-padrões. O desfecho primário avaliado foi presença de MCPH.

Resultados: As gestantes apresentavam idade média de 32,32 ($\pm 6,2$) anos, a idade gestacional média no momento da avaliação foi de 30,59 ($\pm 2,27$) semanas. A medida do septo interventricular estava acima de dois desvios-padrão em 50,8% (IC95% 38,1-63,5%). A parede do ventrículo esquerdo estava acima de dois desvios-padrão em 13 fetos, totalizando 20,6% (IC95% 11,1-30,2%). A MCPH

estava presente em 54% dos fetos (IC95% 41,3-65,1%). A circunferência abdominal fetal estava normal em 46 (73%) fetos, e destes, 50% apresentavam MCPH.

Conclusão: A prevalência de miocardiopatia hipertrófica em fetos de gestantes portadoras de DMG antes do tratamento foi de 54% (IC 95% 41,3-65,1%).

Palavras chave: Diabetes gestacional, ecocardiografia fetal, feto, cardiopatias, miocardiopatia hipertrófica.

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with onset or diagnosis during pregnancy. It affects approximately 7% of all pregnancies, resulting in over 200.000 cases per year (1).

Previous studies have shown that maternal hyperglycemia may lead to fetal hypertrophic cardiomyopathy (HCM) (2) and cardiac diastolic function impairment (3) among other alterations.

HCM is characterized by increased ventricular wall thickness, which leads to a decrease in the left ventricular cavity size, a potential reduction in ventricular systolic performance, and the impairment of diastolic function because of decreased ventricular filling. These alterations can lead to heart failure and death (4).

Cardiac complications due to congenital heart malformation and ventricular hypertrophy are the major causes of morbidity and mortality in fetuses of and newborns to mothers with GDM (5).

The incidence of HCM, especially interventricular septal hypertrophy (IVSH), varies between 10% and 71% (6–8). An increase in the ventricular wall thickness may also be involved in the cardiac changes observed in fetuses of mothers with GDM, but septal hypertrophy is more studied because of the higher number of insulin receptors in the septum of the heart (9).

Prenatal HCM is diagnosed through intrauterine two-dimensional echocardiography, and based on the results, physicians may provide appropriate postnatal care and follow-up for cardiac hypertrophy progression during the gestational period (10). Some authors claim that all pregnant women with GDM should be recommended fetal echocardiography (11).

The aim of the present study was to assess the prevalence of HCM in fetuses of pregnant women with GDM before their treatment using fetal echocardiography.

Methods

The present cross-sectional study included 63 fetuses of mothers with GDM and was conducted before initiating treatment in a public maternity clinic at southern Brazil between July 1, 2013 and December 20, 2013.

The study was conducted according to the local regulations for good clinical practices, specifically those of the National Resolution of the National Health Council (CNS, 466/12), after approval from the Research Ethics Committee (CEP011/12) of the institution. The principal researcher and collaborators were responsible for providing information to the patients. None of the authors were associated with the companies that provided the equipment or their competitors and did not receive any kind of support.

The study included singleton fetuses of pregnant women diagnosed with GDM, without malformations and other diseases that could interfere with fetal development. The diagnosis of GDM was based on the criteria provided by the American Diabetes Association, i.e., blood glucose level ≥ 92 mg/dl (fasting), ≥ 180 mg/dl (1 h after plasma glucose) and ≥ 153 mg/dl (2 h after plasma glucose), and an ultrasound was performed between the 24th and 28th gestational weeks. Fetuses diagnosed with malformations after their inclusion in the study were then excluded.

Fetal abdominal circumference (FAC) was determined as the average of three measurements obtained at the stomach, umbilical vein, and liver levels. FAC percentile for gestational age was calculated according to the method reported by Hadlock *et al.* (12). Interventricular septum and left ventricular wall thickness were determined through fetal Doppler echocardiography using two-dimensional sequential analysis for a longitudinal transverse section at the left atrioventricular (bicuspid) valve tip level using the M-mode (13). The test was performed before initiating the treatment for GDM (14). Septum and/or left ventricular wall thickness values showing a standard deviation of more than two according to the gestational age were considered abnormal, i.e., consistent with the findings of HCM (15–17). Fetal echocardiographs were obtained by the same technician using the HD 7XE (Philips®) equipment.

Maternal data assessed were age, parity, pre-pregnancy body mass index ($MBI = W/H^2$), and gestational age at the time of inclusion in the study. Fetal data assessed were FAC percentile and interventricular septum and left ventricular wall thickness. Primary and secondary assessed outcomes were presence of HCM and FCA, respectively.

All variables were descriptively analyzed, with quantitative variables expressed as means and standard deviations.

Data were statistically analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software, version 21.0. Continuous (quantitative) variables were expressed as means and standard deviations. Categorical (qualitative) variables were expressed as absolute and relative frequencies. The confidence interval for frequency was calculated using the one-sample t-test.

Results

Sixty-three pairs comprising a pregnant woman and her fetus were selected, and none was excluded. The average age of pregnant women was 32.32 (± 6.2) years, and the average gestational age at the time of the evaluation was 30.59 (± 2.27) weeks. Majority of the pregnant women had multiple gestations (66.66%) and a pre-pregnancy BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (65.07%); the average BMI was 27.33 (± 5.64) kg/m^2 . Maternal data are shown in Table 1.

Table 1: Epidemiological data on pregnant women with gestational diabetes mellitus*

Maternal data	N	%
Pregnant women's weight		
Normal	22	34.92
High	41	65.07
Total	63	100.00
Parity		
Nulliparous	21	33.33
Multiparous	42	66.66
Total	63	100.00

*Absolute number (N) and percentage (%)

Interventricular septum thickness showed a standard deviation of more than two in 50.8%, between one and two in 38.09%, and less than one in 11.11% of the fetuses (CI95% 38.1%–63.5%). Left ventricular wall thickness showed a standard deviation of more than two in 13 fetuses (20.6%) (CI95% 11.1%–30.2%), and HCM was confirmed in 54% of the fetuses (CI95% 41.3%–65.1%). Only two (5.88%) of the 34 fetuses with HCM exhibited alterations in the left ventricular wall, but none of these exhibited alterations in the septum.

FAC was normal (between 10th and 75th percentiles) in most fetuses (73.01%) and increased in 26.99% of them. There were no cases with an FAC below the 10th percentile. Fifty percent of fetuses with normal AC exhibited HCM. Majority of the fetuses with an FAC greater than the 75th percentile exhibited HCM (64.7%). Fetal data are shown in Table 2.

Table 2: Fetal data on interventricular septum, left ventricular wall, and abdominal circumference measurements*

Fetal data	N	%
Interventricular septum		
<1 SD	7	11.1
SD between 1 and 2	24	38.0
>2 SD	32	50.8
Total	63	100.0
LV wall		
>2 SD	13	20.6
Fetal AC		
Normal	46	73.0
Increased	17	27.0
Total	63	100.0

*Means and standard deviations, absolute numbers and percentages. SD, standard deviation; LV, left ventricular; AC, abdominal circumference

Discussion

Cardiomyopathies represent 8%–11% of the cardiovascular abnormalities diagnosed during pregnancy. After birth, cardiomyopathies are diagnosed in only 3% of newborns with cardiovascular diseases, and diastolic dysfunction is associated with a higher risk of postnatal mortality (18).

In a previous study that used septal and left ventricular wall thickness measures at birth as reference, it was reported that these values were increased in 69% of fetuses of mothers with GDM (17); this value is slightly above the confidence interval obtained in our study. In the present study, we found that 54% (CI95% 41.3%–65.1%) of fetuses evaluated before treatment for GDM were positive for HCM.

HCM affects the right ventricle and the posterior left ventricular wall, but septal hypertrophy is more evident because of the large number of insulin receptors in the septum of the heart (9, 19, 20). In our study, we observed that only two of the 34 fetuses with HCM exhibited alterations in the left ventricular wall, but none of these exhibited alterations in the septum.

Fetuses of mothers with GDM are at a risk of developing HCM even when the mothers exhibit good capillary glycemic control (16, 21). Other authors have also not found a relationship between glycemic control detected using maternal glycosylated hemoglobin and the presence of HCM (22, 23). These results show the limited existing knowledge about this disease.

Hyperinsulinemia is related to fetal macrosomia, increased FAC is directly related to higher fetal weight, and fetal weight is related to HCM. Moreover, HCM

incidence in newborns that are large for their gestational age (LGA) can reach 38% (24). Considering that fetuses with FAC above the 75th percentile tend to be large for their gestational age, we found a higher percentage of HCM (64.7%) in these fetuses.

In our study, fetuses were evaluated before initiating the treatment for GDM. Therefore, we do not know the effect of this treatment on HCM; a potential reduction would justify an incidence decline from 54% to 20% (2) after delivery.

HCM was also observed in 50% of fetuses with normal FAC, which reflects the occurrence of interventricular septum alterations prior to FAC alterations. This result also suggests the diagnosis of poor maternal glycemic control even before FAC alterations.

Information on postnatal consequences of HCM is insufficient in the current literature (21). There are evidences for the effects of diabetes on the cardiac function of adult patients (25). Abnormalities and injuries studied in adults are not easy to assess in fetuses because there is no evidence of effects after the short period of exposure during pregnancy (26). Furthermore, a large majority of newborns is asymptomatic at birth, and if hypertrophy is present, it spontaneously regresses in a few months (18).

Routine referral to fetal echocardiography for pregnant women with a history of diabetes mellitus has already been established according to some authors (24); the severity of the disease has also been established in this group (4). Some authors recommend that all pregnant women with GDM are submitted to fetal echocardiography until a higher risk group for HCM is identified (11).

Because of the small sample size of the present study, several inferences could not be drawn from the results; however, the high prevalence and early

occurrence of HCM in this population indicate that this is one of the first effects of maternal diabetes on fetuses. This observation justifies further assessments of this disease, including its onset, manifestations, behavior during maternal treatment, and perinatal and adult repercussions.

Abbreviations

BMI, body mass index; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; GDM, gestational diabetes mellitus; IVSH, interventricular septal hypertrophy; MDV, Darci Vargas Maternity; AC, abdominal circumference; FAC, fetal abdominal circumference; CI, confidence interval; and LGA, large for gestational age.

Conflicts of interest

The authors declare that the present study did not have any conflict of interest or obtain financial support from third parties.

Referências Bibliográficas

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 8];35 Suppl 1:S64–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3632174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Åman J, Hansson U, Östlund I, Wall K, Persson B. Increased Fat Mass and Cardiac Septal Hypertrophy in Newborn Infants of Mothers with Well-Controlled

- Diabetes during Pregnancy. Neonatology [Internet]. Karger Publishers; 2011 [cited 2016 Apr 25];100(2):147–54. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000323741>
3. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2001 Apr;17(4):311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339187>
 4. Park MK. Primary Myocardial Disease. Pediatric Cardiology. 4th ed. St. Louis: ed. Mosby-Year Book Inc; 2002. p. 267–392.
 5. Demiroren K, Cam L, Oran B, Koç H, Başpınar O, Baysal T, et al. Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. J Perinat Med [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 8];33(3):232–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914346>
 6. Stuart a, Amer-Wåhlin I, Gudmundsson S, Marsál K, Thuring a, Källen K. Ductus venosus blood flow velocity waveform in diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2010 Sep [cited 2013 Oct 12];36(3):344–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20127749>
 7. Dimitriu AG, Russu G, Stamatina M, Jităreanu C, Streangă V. [Clinical and developmental aspects of cardiac involvement in infant of diabetic mother]. Rev medico-chirurgicală a Soc Medici și Nat din Iași [Internet]. [cited 2016 Apr 8];108(3):566–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832975>
 8. Hagemann LL, Zielinsky P. [Prenatal study of hypertrophic cardiomyopathy and its association with insulin levels in fetuses of diabetic mothers]. Arq Bras

- Cardiol [Internet]. 1996 Apr [cited 2016 Apr 8];66(4):193–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8935683>
9. Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, Fouda RM, Hashem AT. Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 Oct 13];26(6):571–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176302>
 10. García-Díaz L, Coserria F, Antiñolo G. Hypertrophic Cardiomyopathy due to Mitochondrial Disease: Prenatal Diagnosis, Management, and Outcome. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 23];2013:472356. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3549387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 11. Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* [Internet]. 1991 Nov [cited 2016 Apr 8];8(6):661–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10149277>
 12. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* [Internet]. 1984 Aug [cited 2016 Apr 8];152(2):497–501. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6739822>
 13. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* [Internet]. [cited 2016 Apr 8];25(3):223–33. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15360115>
 14. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al.

- Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? *J Ultrasound Med* [Internet]. 2005 Sep [cited 2016 Apr 8];24(9):1205–9; quiz 1210–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123180>
15. Lopes L CS. *Ecocardiografia fetal*. v.1 ed. Revinter; 2015. p. 113–7.
 16. Zielinsky P, Piccoli AL. Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012 May [cited 2013 Oct 13];88(5):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445568>
 17. Han S, Wang G, Jin Y, Ma Z, Jia W, Wu X. Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. 2015;1–19.
 18. Pedra SRFF. Fetal Cardiomyopathies: Pathogenic Mechanisms, Hemodynamic Findings, and Clinical Outcome. *Circulation* [Internet]. 2002 Jul 15 [cited 2013 Oct 13];106(5):585–91. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000023900.58293.FE>
 19. Garg S, Sharma P, Sharma D, Behera V, Durairaj M, Dhall A. Use of Fetal Echocardiography for Characterization of Fetal Cardiac Structure in Women With Normal Pregnancies and Gestational Diabetes Mellitus. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2016 Apr 8];33(8):1365–9. Available from: <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/doi/10.7863/ultra.33.8.1365>
 20. Otto CM. *Cardiopatia hipertensiva e cor pulmonale. Fundamentos da Ecocardiografia Clínica*. 3ed ed. Editora Elsevier; 2005. p. 199–220.
 21. Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet].

- 2011 Jan [cited 2013 Oct 1];154(1):24–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800336>
22. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-López A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* [Internet]. 2000 [cited 2016 Apr 8];17(2):89–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023167>
23. Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de Hemoglobina Glicosilada e Anomalias Cardíacas em Fetos de Mães com Diabetes Mellitus Glycosylated Hemoglobin Levels and Cardiac Abnormalities in Fetuses of Diabetic Mothers. 1998;20(205):237–43.
24. Vural M, Leke L, Mahomedaly H, Maingourd Y, Kremp O, Risbourg B. Should an echocardiographic scan be done routinely for infants of diabetic mothers? *Turk J Pediatr* [Internet]. [cited 2016 Apr 8];37(4):351–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560603>
25. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* [Internet]. 2004 Mar 8 [cited 2013 Oct 13];116 Suppl :76S – 88S. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019865>
26. Figueroa H, Silva MC, Kottmann C, Viguera S, Valenzuela I, Hernandez-Andrade E, et al. Fetal evaluation of the modified-myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. *Prenat Diagn* [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Oct 13];32(10):943–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825924>