

Fluxo no Ducto Venoso e Hipertrofia Miocárdica em Fetos de Mães Diabéticas

Paulo Zielinsky, Silvana Marcantonio, Luiz Henrique Nicoloso, Stelamaris Luchese, Domingos Hatem, Marlui Scheid, João Luiz Mânica, Eduardo Ioschpe Gus, Fabíola Satler, Antônio L. Piccoli Jr.
Porto Alegre, RS

Objetivo

Testar a hipótese de que o índice de pulsatilidade do ducto venoso (IPDV) é maior nos fetos de mães diabéticas (FMD) com hipertrofia miocárdica (HM) do que em FMD sem HM e em fetos controles de mães não diabéticas (FMND) comparando os resultados com os picos de velocidade dos fluxos diastólicos nas valvas mitral e tricúspide.

Métodos

Estudo transversal incluindo fetos com idade gestacional entre 20 semanas até o termo, divididos em 3 grupos: 56 FMD com HM (grupo I), 36 FMD sem HM (grupo II) e 53 FMND (grupo III, controle). O Doppler-ecocardiograma avaliou o IPDV através da razão (velocidade sistólica – velocidade pré-sistólica)/velocidade média. As ondas E e A dos fluxos mitral e tricúspide foram também avaliadas.

Resultados

A média do IPDV no grupo I foi de $1,13 \pm 0,64$, no grupo II, de $0,84 \pm 0,38$ e no grupo III de $0,61 \pm 0,17$. Aplicando-se a ANOVA e o teste de Tukey, houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos ($p = 0,015$ entre os grupos I e II, $p < 0,001$ entre os grupos I e III e $p = 0,017$ entre os grupos II e III). A média da onda E mitral foi significativamente maior no grupo I ($0,39 \pm 0,12$ m/s) do que nos grupos II ($0,32 \pm 0,08$ m/s) ($p = 0,024$) e III ($0,32 \pm 0,08$ m/s) ($p = 0,023$). A média da onda E tricúspide foi também maior no grupo I ($0,43 \pm 0,1$ m/s) do que no grupo III ($0,35 \pm 0,10$ m/s) ($p = 0,031$).

Conclusão

O IPDV é significativamente maior em FMD com HM do que em FMD sem HM e do que em FMND. Como o IPDV pode representar modificações na complacência ventricular, este índice pode ser um parâmetro mais sensível para a avaliação da função diastólica fetal.

Palavras chaves

diabetes materno; hipertrofia miocárdica fetal; ducto venoso; função diastólica

Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia - Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Endereço para Correspondência: Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Unidade de Pesquisa - Dr. Paulo Zielinsky
Av. Princesa Isabel, 395 - Santana - Cep 90620 001
Porto Alegre - RS - E-mail: zielinsky@cardiol.br / pesquisa@cardnet.tche.br
Recebido para Publicação em 25/06/2003
Aceito em 11/12/03

Nos últimos anos, tem-se observado uma melhora do manejo de gestantes diabéticas, com redução da morbidade e da mortalidade materno-fetais ^{1,2}. Ainda assim, atualmente, até 25% dos recém nascidos de mães diabéticas apresentam complicações neonatais ².

Sabe-se que as alterações decorrentes do diabetes materno são devidas à hiperinsulinemia fetal associada ao aumento do número de receptores de insulina no coração, levando à hiperplasia e à hipertrofia das células miocárdicas, pelo aumento da síntese de proteínas e gorduras ³⁻⁶.

A hipertrofia miocárdica fetal é a anormalidade mais frequentemente evidenciada no diabetes mellitus materno, podendo ser encontrada em até 35% desses bebês ⁷⁻¹⁰ (fig.1).

O septo interventricular parece ser particularmente rico em receptores para insulina ¹¹, o que justificaria a hipertrofia mais acentuada nessa estrutura.

Alterações do enchimento ventricular esquerdo, dependentes ou não da hipertrofia miocárdica, têm sido descritas entre 20 e 36 semanas de gestação ¹². Os estudos destinados à avaliação da função diastólica fetal têm utilizado a análise da relação E/A dos fluxos mitral e tricúspide ^{12,13}.

O fluxo no ducto venoso tem papel fundamental na hemodinâmica fetal e sua análise tem sido objeto de estudo em diversas situações patológicas ¹⁴⁻¹⁹.

Como o fluxo de sangue altamente saturado dirigido ao forame oval depende diretamente da velocidade do fluxo no ducto venoso ²⁰, torna-se racional o estudo dessa velocidade nas diferentes fases do ciclo cardíaco em fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia miocárdica, comparando-se com fetos controles de mães sem diabetes.

O índice de pulsatilidade do fluxo no ducto venoso, por refletir a sua impedância, pode ser um parâmetro útil para avaliar o papel da hipertrofia miocárdica e do diabetes materno na função diastólica ventricular fetal (fig. 2). Assim, a hipótese conceitual deste trabalho é de que fetos com hipertrofia miocárdica apresentem uma maior impedância ao fluxo pelo ducto venoso (com um maior índice de pulsatilidade) do que fetos sem hipertrofia miocárdica e do que fetos normais.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, de caráter observacional, envolvendo 56 fetos de mães diabéticas e 53 fetos normais, de

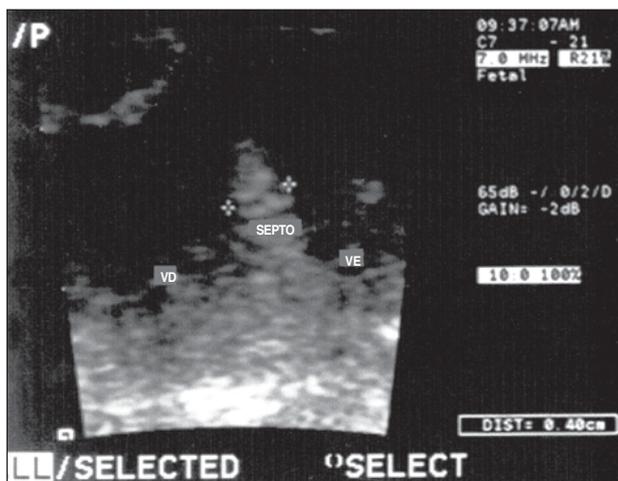


Fig. 1 - Ecocardiograma de feto de mãe diabética portadora de hipertrofia miocárdica. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

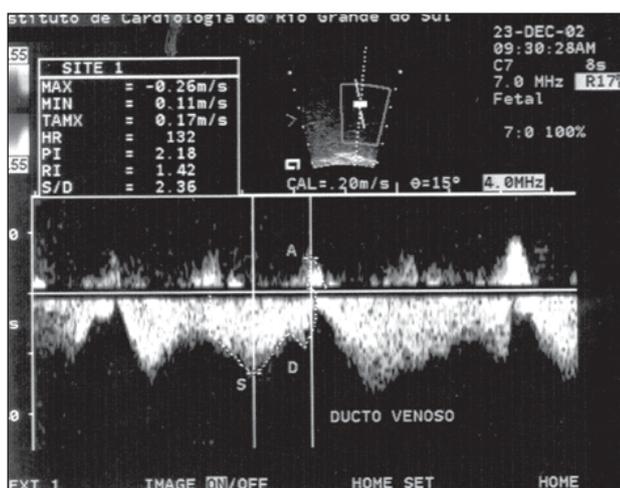


Fig. 2 - Painel superior: Doppler-ecocardiograma de feto normal, demonstrando curva do fluxo no ducto venoso e a obtenção do índice de pulsatilidade. Painel inferior: Doppler-ecocardiograma de feto de mãe diabética, apresentando fluxo reverso pré-sistólico do ducto venoso.

mães sem diabetes, com idades gestacionais entre 20 semanas até o termo, examinadas no período de outubro de 2001 a dezembro de 2002.

A amostra foi dividida em 3 grupos: grupo I – 20 fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal (FMD com HM); grupo II – 36 fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal (FMD sem HM); grupo III – 53 fetos controles, de mães sem diabetes.

Na avaliação ultra-sonográfica prévia à avaliação cardiológica, foi analisada a anatomia fetal para afastar malformações e a biometria fetal para definir a idade gestacional²¹.

Os exames ecocardiográficos fetais foram realizados de maneira seqüencial e segmentar²². As estruturas cardíacas e vasculares foram estudadas em cortes de quatro câmaras, longitudinais, transversais e sagitais.

No ecocardiograma fetal com Doppler e mapeamento a cores foi dada especial atenção às características do fluxo no ducto venoso, assim como à presença de hipertrofia miocárdica e aos fluxos das valvas mitral e tricúspide.

A hipertrofia miocárdica foi caracterizada pela medida da espessura do septo interventricular no final da diástole superior a 2 desvios padrão em relação à idade gestacional, conforme técnica

já descrita anteriormente, utilizando-se como referência o nomograma proposto por Allan²³. O cursor foi dirigido de forma perpendicular ao septo interventricular em posição distal aos folhetos das valvas atrioventriculares, com imagem bidimensional em corte de quatro câmaras.

O ducto venoso foi identificado efetuando-se um corte transversal do abdome fetal, na altura da inserção do cordão umbilical. Utilizou-se o índice de pulsatilidade para veias na análise do ducto venoso, sendo o seu resultado anormal quando valores superiores ao percentil 95 da curva de normalidade para a idade gestacional correspondente, baseado em normograma local^{24,25}. Especial atenção foi prestada nos casos em que o ducto venoso apresentava-se muito alterado, com fluxo reverso durante a contração atrial, pois a colocação da amostra-volume na veia umbilical intra-abdominal poderia simular um ducto venoso anormal. O índice de pulsatilidade venosa (IPV), calculado eletronicamente pelo equipamento após traçado manual das velocidades da curva do ducto venoso, foi obtido pela razão (velocidade sistólica máxima menos a velocidade pré-sistólica), dividido pela velocidade média entre as velocidades sistólica, diastólica e pré-sistólica (fig.2).

Para fins de cotejamento com a avaliação do fluxo no ducto venoso foi, também, realizada a análise dos fluxos atrioventriculares utilizando o Doppler pulsátil. As curvas correspondentes ao fluxo através das valvas atrioventriculares foram obtidas a partir de um corte de quatro câmaras. A amostra de volume foi colocada em posição imediatamente distal aos folhetos valvares, no interior dos ventrículos. Para se obter as velocidades máximas, somente foram incluídos no estudo os fetos nos quais foi possível alinhar o feixe de ultra-som e a direção do fluxo sanguíneo de forma paralela ou formando um ângulo menor que 20°. As variáveis medidas foram o pico da onda A e o pico da onda E em m/s, correspondentes ao fluxo mitral e tricúspide. A relação E/A foi calculada para cada batimento.

Foi utilizado, para a realização dos exames um equipamento ecocardiográfico com capacidade para imagens bidimensionais, módulo M, Doppler pulsátil e contínuo e mapeamento em cores, equipado com transdutores *phased array* e convexos, de 2.0 a 7.0 MHz.

Os estudos foram gravados para documentação e revisão. Todas as gestantes assinaram um termo de consentimento informado. A pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê Ética em Pesquisa Médica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão. A análise da variância (ANOVA) foi utilizada para a comparação dos índices de pulsatilidade e dos fluxos mitral e tricúspide nos 3 grupos. Foi empregado o teste de Tukey para a análise de comparações múltiplas. O septo interventricular foi analisado através do teste *t* de Student para a comparação entre os grupos I e II. A idade gestacional foi controlada através da análise de covariância. O nível discriminativo de significância estatística convencionado foi de 0,05. Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS versão 11.0.

Resultados

Dos 118 fetos estudados, foram excluídos nove (três por janela acústica inadequada, dois por hipertensão materna, um por onfalocelo e dois por cardiopatia estrutural fetal), restando 109 ges-



tantes entre 20 semanas de gestação até o termo, das quais 56 eram diabéticas e 53 não diabéticas. Das diabéticas, 8 (7,3%) tinham diagnóstico de diabetes mellitus prévio e 48 (44%) de diabetes mellitus gestacional.

As pacientes foram divididas em três grupos: grupo I, de fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal (n = 20; 18,3 %); grupo II, de fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal (n=36; 33,%) e grupo III, de fetos normais de mães não diabéticas (n = 53; 48,6%). A idade materna, a paridade e a idade gestacional estão descritas na tabela I. Não houve diferença dos níveis glicêmicos entre os grupos I e II.

As médias e medianas das glicemias e das espessuras septais estão descritas na tabela II. Aplicando-se o teste t de Student, o septo interventricular foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II (p<0,001).

O índice de pulsatilidade do ducto venoso no grupo de fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal (grupo I) variou de 0,29 a 2,56, com média de $1,13 \pm 0,64$ e mediana de 1,01. No grupo II, o índice de pulsatilidade do ducto venoso foi de 0,25 a 1,82, com média de $0,83 \pm 0,38$ e mediana de 0,73. No grupo controle, o índice de pulsatilidade variou de 0,35 a 0,9, com média de $0,61 \pm 0,17$ e mediana de 0,6 (fig. 3 e 4).

Aplicando-se a ANOVA e o teste de Tukey, confirmou-se que a média e a mediana do índice de pulsatilidade do grupo I foram significativamente maiores que as do grupo II (p = 0,015) e do que as do grupo III (p < 0,001). Comparando-se o índice de pulsatilidade do ducto venoso do grupo II com o do grupo III, também foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa (p = 0,017). A diferença significativa entre os grupos manteve-se mesmo ao ser controlada a idade gestacional, através do teste de covariância.

A tabela III apresenta os valores das ondas E e A dos fluxos mitral e tricúspide.

O pico da onda E do fluxo mitral foi significativamente maior (p = 0,024) no grupo I do que no grupo II e no grupo III (p=0,023) (fig. 5).

O pico da onda E do fluxo tricúspide foi significativamente maior no grupo I do que no grupo III (p = 0,031) (fig. 6), não havendo diferença entre os grupos I e II (p= 0,68).

Discussão

Os filhos de mães diabéticas apresentam risco estabelecido de desenvolver hipertrofia miocárdica, mesmo com controle metabólico materno adequado^{26,27}. A manifestação da hipertrofia miocárdica no recém-nascido varia desde a ausência de sintomas até um quadro de insuficiência cardíaca grave, por disfunção diastólica²⁸. A gravidade da situação estaria relacionada ao controle do diabetes²⁹. As alterações microscópicas do miocárdio hipertrofico dos filhos de mães diabéticas incluem, além de hiperplasia e hipertrofia, uma desorganização do padrão normal das miofibrilas, semelhante àquele encontrado na miocardiopatia do adulto³⁰.

A diástole compreende o período de tempo entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas atrioventriculares. Divide-se em quatro fases: relaxamento isovolumétrico, fase de enchimento rápido (relacionada ao relaxamento ventricular), fase de enchimento lento e contração atrial (relacionada à complacência).

A ecocardiografia com Doppler é um método adequado para estudar de forma não invasiva a função diastólica, através das curvas que relacionam tempo e velocidade de enchimento ventricular^{31,32}. A medida das velocidades dos fluxos mitral e tricúspide permite avaliar o volume do fluxo de entrada ventricular durante a diástole, o qual, por sua vez, é dependente do gradiente de pressão atrioventricular. Embora essa medida não permita uma determinação direta da função diastólica, permite inferir informações sobre o relaxamento e a complacência ventricular³³.

Estudos que validaram a utilização da Doppler - ecocardiografia para a avaliação da função diastólica empregaram, fundamentalmente, o registro do Doppler da valva mitral³⁴. Durante a vida intra-uterina, as circulações sistêmica e pulmonar funcionam em paralelo. Até o momento atual, avaliar a função diastólica do coração do feto tem implicado em estudo dos fluxos mitral e tricúspide.

A partir da 10ª semana, já é possível identificar a onda E e a onda A³⁴. O perfil de enchimento diastólico através das valvas atrioventriculares evidencia uma velocidade diastólica mais elevada na fase de contração atrial (onda A) do que no início da diástole (onda E)^{35,36}. A relação E/A mantém-se < 1 durante toda a vida fetal.

Tabela I - Características dos grupos estudados

	Grupo I FMD com HM (n=20)	Grupo II FMD sem HM (n=36)	Grupo III Normais (n=53)
IM (anos)	32,26 ± 7,34	32,69 ± 5,94	31,19 ± 6,24
nº de gestações	3 ± 1,41	2,89 ± 1,53	3 ± 2,65
nº abortamentos prévios	0,6 ± 0,68	0,5 ± 0,65	0,67 ± 1,15
IG (semanas)	32,95 ± 2,97	32 ± 3,35	26,09 ± 3,72*

FMD - fetos de mães diabéticas; HM - hipertrofia miocárdica; IM - idade materna; Gesta - número de gestações; IG - idade gestacional. * p<0,001 para comparações entre os grupos I e II e o grupo III

Tabela II - Descrição das médias do septo interventricular (SIV) entre fetos de mães diabéticas (FMD) com e sem hipertrofia miocárdica (HM)

	Grupo I FMD com HM (n=20)	(mediana)	Grupo II FMD sem HM (n=36)	(mediana)	Grupo III Controles	(mediana)
SIV	0,49 ± 0,08	(0,48)	0,32 ± 0,05*	(0,32)	0,32 ± 0,03	(0,32)

* p < 0,001 na comparação do grupo I com os grupos II e III

Segundo Tsyvian e cols.,¹² além da hipertrofia miocárdica nos fetos de mães diabéticas, há alteração do enchimento ventricular esquerdo, entre 20 e 36 semanas de gestação. O enchimento ventricular esquerdo é dependente da diástole miocárdica e é modificado por diversos fatores, verificando-se influência da deterioração da força ativa da pós-carga e da complacência da parede ventricular. A razão entre o enchimento ventricular precoce (E) e o tardio (A), ao nível das válvulas mitral e tricúspide (razão E/A), medida pelo ecocardiograma, é usada para estabelecer a contribuição da contração atrial para o fluxo transmitral total. Como já mencionado, estes índices têm sido as principais medidas indiretas

da função diastólica. Rizzo e cols. demonstraram diminuição da função diastólica nos fetos de mães diabéticas expressa por essa razão. Uma complacência ventricular reduzida em fetos de mães diabéticas poderia ser secundária a um espessamento de parede ou a outros fatores¹³, como alterações metabólicas do ambiente uterino associado a mudanças qualitativas do colágeno (aumento do colágeno fluorescente no miocárdio)¹². A maior velocidade da onda E nas valvas mitral e tricúspide no grupo de fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica encontrada no presente trabalho poderia refletir um padrão de relaxamento alterado. Tsyvian e cols.¹², em um estudo com fetos de mães diabéticas insulino-

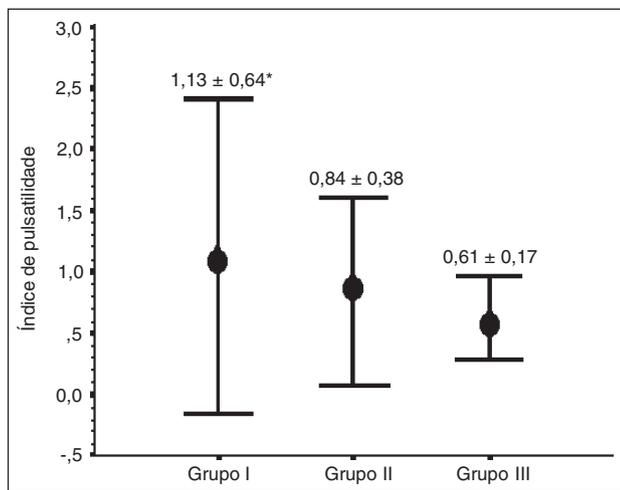


Fig. 3 - Comparação entre as médias do índice de pulsatilidade de FMO com HM dos grupo I, FMO sem HM grupo II fetos normais e grupo III. * p = 0,015 entre os grupos I e II, p<0,001 entre os grupos I e II e III e p=0,017 entre os grupos II e III.

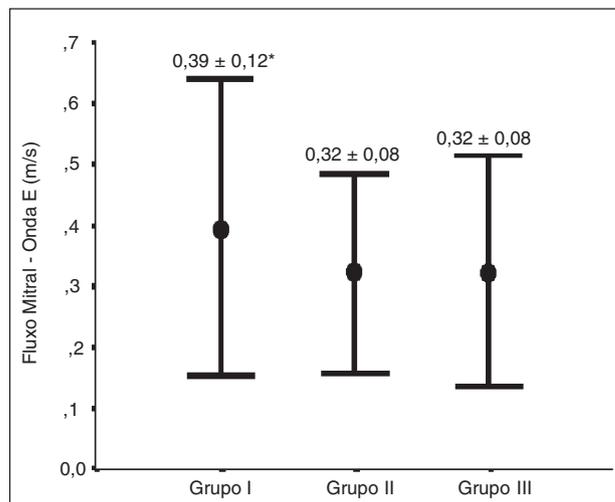


Fig. 5 - Comparação entre as médias da onda E mitral de grupo I, grupo II e grupo III. *p=0,024 entre os grupos I e II e p=0,023 entre os grupos I e III.

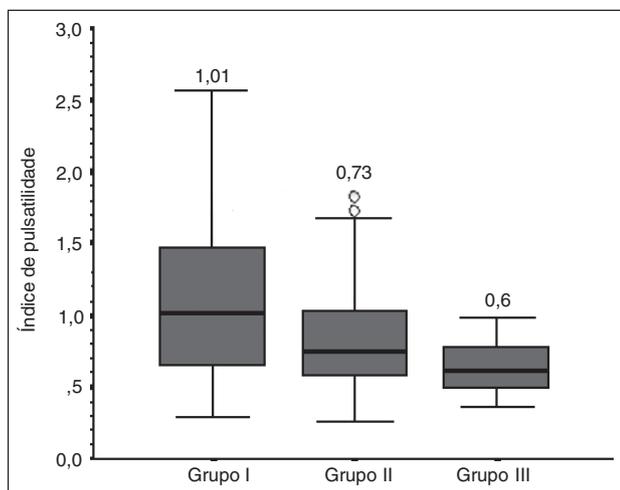


Fig. 4 - Comparação entre as medianas do índice de pulsatilidade de grupo I, grupo II e grupo III.

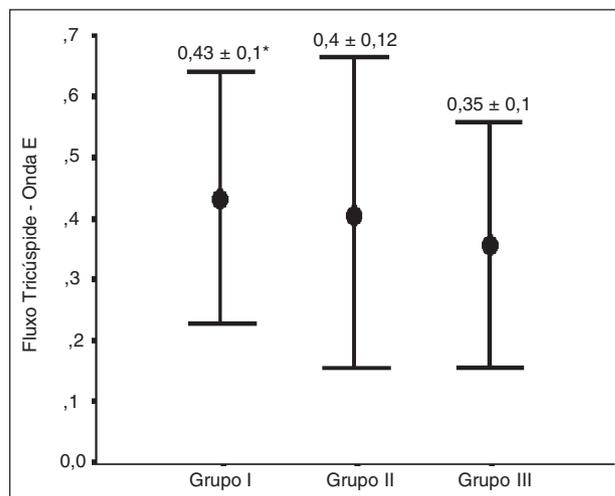


Fig. 6 - Comparação entre as médias da onda E tricúspide do grupo I, grupo II e grupo III. *p=0,031 na comparação entre os grupos I e III.

Tabela III - Parâmetros Doppler – ecocardiográficos da onda E mitral e tricúspide nos fetos de mães diabéticas (FMD) com e sem hipertrofia miocárdica (HM) e nos fetos normais

Parâmetros Doppler-ecocardiográficos (m/s)	Grupo I FMD com HM	Grupo II FMD sem HM	Grupo III Normais
Onda A mitral	0,55 ± 0,15	0,47 ± 0,11	0,48 ± 0,12
Onda E mitral	0,39 ± 0,12*	0,32 ± 0,08	0,32 ± 0,09
Onda A tricúspide	0,6 ± 0,14	0,51 ± 0,10	0,53 ± 0,12
Onda E tricúspide	0,43 ± 0,1**	0,4 ± 0,12	0,35 ± 0,10

* p = 0,024 na comparação entre os grupos I e II e p = 0,023 entre os grupos I e III; ** p = 0,031 na comparação entre os grupos I e III



dependentes, demonstraram, através da razão E/A, diminuição na função diastólica destes fetos¹². Macklon e cols.³⁷, pesquisando a função cardíaca dos fetos de mães diabéticas entre 18 e 20 semanas, não encontraram diferenças em relação ao grupo controle, ao contrário de estudos prévios que descreveram a diminuição da razão E/A nas valvas atrioventriculares e altos valores de velocidade de pico nas vias de saída entre 20 e 36 semanas de gestação. Esses achados podem simplesmente refletir a fase precoce em que esses fetos foram examinados, indicando que as mudanças funcionais se tornam evidentes tardiamente nas gestações com a influência do diabetes, ou sugerir que a análise dos fluxos atrioventriculares possa não ser suficientemente sensível para avaliar a função diastólica.

Rizzo e cols.³⁸, ao pesquisarem o fluxo cardíaco e venoso com o uso combinado de ecocardiograma transvaginal e Doppler, mostraram evidências de mudanças dramáticas no padrão de fluxo entre a 11^o e a 20^o semana de gestação. Essas mudanças são mais marcantes do que aquelas que ocorrem tardiamente na gestação, sugerindo um período de rápido desenvolvimento do coração fetal. Com isso, anormalidades metabólicas, como as observadas no diabetes materno, podem afetar e prejudicar o desenvolvimento precoce do coração fetal. Ao pesquisar o fluxo cardíaco e venoso de fetos de mães diabéticas controladas e não controladas e comparar com um grupo controle, foi demonstrado que os fetos de mães diabéticas tinham um menor aumento da razão E/A, um menor decréscimo no fluxo reverso da veia cava inferior e a presença de pulsação na veia umbilical até a 16^o semana de gestação. Essas alterações podem ser o reflexo de mudanças na pré-carga, na pós-carga ou na complacência ventricular.

O presente trabalho avalia o comportamento do fluxo no ducto venoso em fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia miocárdica, comparando-o com um grupo de fetos normais de mães não diabéticas. Observou-se que os fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal mostravam índice de pulsatilidade no ducto venoso significativamente maior do que os fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal e do que os controles, confirmando a hipótese conceitual. Este comportamento pode ser atribuído a alterações na função diastólica ventricular nos fetos com hipertrofia miocárdica, já que o índice de pulsatilidade do fluxo no ducto venoso representa a impedância por ele sofrida durante o ciclo cardíaco, e que é influenciada pela capacidade de enchimento dos ventrículos. Importa ressaltar que a diferença encontrada entre o grupo II e o grupo III sugere que outros fatores, além da hipertrofia miocárdica, interferiram na função diastólica fetal no diabetes materno.

Embora o índice de pulsatilidade do ducto venoso não tivesse distribuição normal, os valores da média e da mediana dos fluxos no ducto venoso não foram discrepantes. Por isso, optou-se por descrever as médias e realizar os testes paramétricos para que se pudesse comparar com outros estudos.

A avaliação do fluxo através das valvas mitral e tricúspide demonstrou que a onda E, em ambas as valvas, era significativamente maior nos fetos com hipertrofia miocárdica do que nos controles, sugerindo que o relaxamento diastólico de ambos os ventrículos estivesse alterado na presença de hipertrofia de suas paredes. Não foi observada diferença na onda A das valvas mitral e tricúspide (o que refletiria alteração na complacência ventricular). Entretanto, os resultados observados na análise do fluxo no ducto venoso sugerem que a complacência dos ventrículos esteja comprometida como consequência da hipertrofia miocárdica e do diabetes materno, o que indicaria uma possível maior sensibilidade da avaliação do ducto venoso do que da análise dos fluxos atrioventriculares na detecção da hipocomplacência ventricular.

Nossos resultados mostram diferenças em relação ao estudo de Rizzo e cols.³⁸ provavelmente devido ao fato de que no presente estudo foram avaliadas gestantes com idade gestacional mais avançada, reforçando a idéia de que alterações num período mais precoce da gestação sejam mais evidentes do que aquelas surgidas mais tardiamente, como aliás foi sugerido pelos próprios autores. Além disso, no trabalho de Rizzo e cols., os fetos de mães diabéticas não foram separados em dois grupos (com e sem hipertrofia), como neste estudo. Sabendo-se que a hipertrofia miocárdica está relacionada com anormalidades no relaxamento ventricular, era de se esperar alterações na fase de enchimento precoce nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica comparados com fetos de mães diabéticas sem hipertrofia miocárdica e com fetos de gestantes sem diabetes, o que realmente foi demonstrado.

Conclusão

Em conclusão, fetos de mães diabéticas portadores de hipertrofia miocárdica apresentam comprometimento do fluxo através do ducto venoso, com aumento do índice de pulsatilidade desse fluxo em relação a fetos de mães diabéticas com espessura miocárdica normal e a fetos normais de mães sem diabetes. Esse comportamento pode estar relacionado a alterações da função diastólica fetal, que afetem o relaxamento e a complacência dos ventrículos, como consequência da hipertrofia miocárdica e do diabetes mellitus materno.

Referências

1. Montenegro JR, Paccala G, Faria C et al. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP – USP no período de 1992-1999. *Endocrinol e Metabolism* 2001; 45: 467-74.
2. Hod M, Dye TD. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus – How sweet is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 809-15.
3. Zielinsky P, Costa M, Oliveira L, Telles M, Hagemann L. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 389-94.
4. Zielinsky P, Hagemann L. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 193-8.
5. Sheehan P, Rowland T, Shah B, McGravey V, Reiter E. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clin Ped* 1986; 25: 266-71.
6. Menezes HS, Barra M, Belló A, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in a experimental model gestational diabetes. *Cardiol Young* 2001; 11: 609-13.
7. Behle I, Zielinsky P, Zimmer L, Pontremoli M, Rish J. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com diabetes melito. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 1998; 20: 237-43.
8. Cousins L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 333-8.
9. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ et al. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin – dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1424-8.
10. Sardesai M, Gray A, McGrath M. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 925-7.
11. Thorson AV, Hintz RL. Insulin receptors in the newborn. Increase in receptor affinity and number. *N Engl J Med* 1977; 297: 908-12.

12. Tsyvian P, Malkin K, Artemiva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 33-8.
13. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessments of atrioventricular velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Brit J Obstet Gynecol* 1988; 95: 65-9.
14. Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, Presti F, Carvalho TS. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 341-3.
15. Fugelseth D, Kiserud T, Liestol K, Langslet A, Lindemann R. Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 35-9.
16. Borrel A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortunny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1612-17.
17. Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schroeder H. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 943-9.
18. Hecher K, Bilardo CM et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70.
19. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 147-53.
20. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol* 1999; 84: 139-47.
21. Sabbagha RE, Hughey M. Standardization of sonar cephalometry and gestational age. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 402-6.
22. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem sequencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45: 129-44.
23. Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan L, Hornberger L, Sharland G. *Textbook of Fetal Cardiology*. London: Greenwich Medical Media Ltda, 2000: 55-102.
24. Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Steiner E, Welter C. Reference values of ductus flow velocities and calculated waveform indices. *Prenat Diagn* 2000; 20: 623-34.
25. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaidis K. Reference ranges for fetal venous and blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 4: 381-90.
26. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 369-76.
27. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relations to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 262-5.
28. Mace S, Hirschfeld SS, Riggs T, Fanaroff AA, Merkatz I. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mother. *J Pediatr* 1979; 95: 1013-19.
29. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med* 2001; 94: 435-44.
30. Gutgesell P, Speer M, Rosemberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980; 61: 441-50.
31. Hahn H, Hoit B. Doppler echocardiographic assessment of diastolic ventricular function: transmitral and pulmonary venous flow indices. *Pediatr Cardiol* 1999; 10: 95-103.
32. Little W, Warner J, Rankin K, Kitzman D. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Card* 1998; 21: 5-9.
33. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function – physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-90.
34. Demaria AN, Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1106-7.
35. van Splunder IP, Wladimiroff W. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 411-15.
36. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P et al. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiography study. *Circulation* 1986; 74: 1208-16.
37. Macklon N, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998; 105: 661-66.
38. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal haemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1775-81.