

Comportamento do Fluxo pelo Forame Oval em Fetos de Mães Diabéticas com Hipertrofia Miocárdica

Behavior of the Foramen Ovale Flow in Fetuses of Diabetic Mothers and Myocardial Hypertrophy

Paulo Zielinsky¹, Marlui M. Scheid², Luiz H. Nicoloso³, Renato Frajndlich⁴, Antonio L. Piccoli Jr.⁵, João L. Mânica⁵, Dirlene Melo⁶, Juliana Zanettini⁷, Vinicius Oliveira⁷, Rafaella Petracó⁷, Fernanda Scarpa⁷, Rebeca S. Wachholz⁶, Laura Hagemann⁷, André Busato⁶.

RESUMO: Introdução: O forame oval (FO) tem extrema importância na circulação fetal, pois conduz o sangue altamente oxigenado proveniente da placenta diretamente ao átrio esquerdo. Frequentemente fetos de mães diabéticas (FMD) apresentam hipertrofia miocárdica (HM), com alterações na função diastólica ventricular esquerda, podendo acarretar modificações do fluxo pelo FO, com reflexo no índice de pulsatilidade. **Objetivo:** Testar a hipótese de que o fluxo pelo FO apresenta índice de pulsatilidade maior em FMD com HM do que em fetos sem HM de mães com ou sem diabetes. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal controlado comparando FMD com HM com FMD sem hipertrofia e fetos controles normais. Pacientes: 16 FMD com HM (grupo I), 36 FMD sem HM (grupo II) e 39 fetos controles normais (grupo III). A ecocardiografia fetal com Doppler foi realizada para obter o índice de pulsatilidade do forame oval (IPFO), através da razão velocidade sistólica-velocidade pré-sistólica / velocidade média. Foram utilizados ANOVA e teste das diferenças mínimas significativas, com alfa crítico de 0.05. **Resultados:** O IPFO médio foi de $4,07 \pm 1,33$ no grupo I, $2,28 \pm 0,58$ no grupo II e $2,78 \pm 0,55$ no grupo III. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$); os valores do IPFO do grupo I foram significativamente maiores do que os dos grupos II e III ($p < 0,001$). Os valores do IPFO do grupo II não foram significativamente diferentes em relação ao grupo III ($p = 0,604$). **Conclusão:** Fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica têm o índice de pulsatilidade do fluxo do forame oval maior do que fetos sem hipertrofia miocárdica e fetos controles normais. Sugere-se que esta diferença ocorra por uma complacência diminuída do ventrículo esquerdo secundária à hipertrofia do septo interventricular.

Descritores: Forame Oval; Feto; Função Diastólica Fetal; Diabetes Materno; Hipertrofia Miocárdica Fetal.

SUMMARY: Introduction: The foramen ovale is a very important structure in the fetal circulation, being the natural pathway for the highly saturate blood from the placenta and ductus venosus to the left atrium. Frequently fetuses of diabetic mothers have myocardial hypertrophy, with changes in left ventricular diastolic function, that might interfere with the foramen ovale flow, with reflection in its pulsatility index. **Objective:** To test the hypothesis that the pulsatility index of the foramen ovale flow is higher in fetuses of diabetic mothers (FDM) with myocardial hypertrophy (MH) than in fetuses without MH, from diabetic mothers and non diabetic mothers. **Methods:** A transversal controlled study was performed, comparing FDM with MH with FDM without MH and control fetuses. Sixteen FDM with MH (group I), 36 FDM without MH (group II) and 39 control fetuses (group III) were studied. Doppler fetal echocardiography was carried out to obtain the foramen ovale pulsatility index (FOPI), by the ratio systolic velocity - presystolic velocity / mean velocity. Statistical analysis utilized ANOVA and the test of minimal significant differences; significant if $p < 0,05$. **Results:** The FOPI was 4.07 ± 1.33 in group I, 2.29 ± 0.58 in group II and 2.78 ± 0.55 in group III. There was a significant statistical difference between the groups ($p < 0.001$). In group I the FOPI was significantly higher than in group II and III ($p < 0.001$). Group II was not different in relation to group III ($p < 0.604$). **Conclusion:** Fetuses of diabetic mothers with myocardial hypertrophy have higher pulsatility index in the foramen ovale than fetuses without MH and control fetuses. It is suggested that this difference is due to a decreased left ventricular compliance secondary to interventricular septal hypertrophy.

Descriptors: Foramen Ovale; Fetus; Fetal Diastolic Function; Maternal Diabetes; Fetal Myocardial Function.

Instituição:

Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul
Fundação Universitária de Cardiologia

Correspondência:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC
Dr. Paulo Zielinsky
Av. Princesa Isabel, 37
Santana Porto Alegre - RS
CEP 90.620-001
Fone/Fax: 51-32303600 r.3777 / 3917
e-mail: pesquisa@cardnet.tche.br / zielinsky@cardiol.br

Recebido em: 01/08/2005 - Aceito em: 23/08/2005

- 1 - Doutor Cardiologia - Chefe Unidade Cardiologia Fetal
- 2 - Mestre Ginecologia e Obstetrícia
- 3 - Mestre Cardiologia - Cardiologista Unidade Cardiologia Fetal
- 4 - Mestre Fisiologia - Obstetra Unidade Cardiologia Fetal
- 5 - Médico Residente do Instituto de Cardiologia do RS-FUC
- 6 - Bolsista Iniciação Científica. FAPERGS-FUC
- 7 - Bolsista Iniciação Científica CNPq-FUC

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade deste hormônio exercer adequadamente seus efeitos^{1,2}. O DM insulino-dependente apresenta incidência de 0,8% e o diabetes melito gestacional (DMG) de 3 a 5%³. A hiperglicemia crônica encontrada no DM soma-se a distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas^{1,2}.

O diabetes melito materno (gestacional) representa fator de risco para anomalias congênitas estruturais. A cardiopatia congênita destaca-se entre o elenco de malformações, elevando em 2 a 4 vezes o risco de afetar recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD) quando comparados à população em geral^{4,5}. Os RNMD apresentam também uma maior mortalidade quando comparados com recém-nascidos normais⁶.

A macrossomia, característica dos RNMD, está relacionada ao hiperinsulinismo fetal em resposta à hiperglicemia materna^{7,8}. A insulina representa estímulo ao crescimento do miocárdio fetal, favorecendo a hipertrofia miocárdica⁹. A hipertrofia miocárdica fetal (HMF) é uma alteração comumente encontrada nos fetos de mães diabéticas, associada a espessamento inadequado do septo interventricular (SIV) em relação à idade gestacional¹⁰. Está demonstrado que o espessamento pode ocorrer mesmo na presença de adequado controle glicêmico destas gestantes¹¹.

A HMF pode produzir disfunção diastólica já detectável no período fetal. Assim, esforços no sentido de identificar precocemente alterações de função diastólica fetal ganham importância no manuseio perinatal.

O forame oval (FO) é uma comunicação fundamental entre os dois lados do coração durante a vida intra-uterina, permitindo fluxo através do septo interatrial¹², com altas concentrações de oxigênio, que atinge o ventrículo esquerdo (VE) para ser enviado às estruturas cefálicas¹³. Qualquer situação que interfira no enchimento do VE ou que aumente a pressão atrial esquerda, irá interferir no fluxo pelo FO¹⁴.

A possibilidade de ocorrer uma alteração do

fluxo através do FO decorrente de uma menor complacência do VE secundária a um aumento da espessura septal ainda não foi avaliada. Este trabalho foi delineado para testar a hipótese de que o fluxo através do FO, avaliado pelo índice de pulsatilidade (IP), comporta-se de forma diferente em fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica em relação aos fetos de mães diabéticas ou normais sem esta alteração.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, controlado, cuja amostra foi constituída de 101 fetos examinados na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, divididos em três grupos: 16 fetos de mães com diabetes prévio ou gestacional que apresentavam hipertrofia miocárdica (HM) (grupo I), 36 fetos de mães diabéticas (FMD) sem hipertrofia miocárdica (grupo II) e 39 fetos controles de mães normais, sem diabetes (grupo III). Foram incluídos no estudo apenas os casos com imagens adequadas e sem outras anormalidades, além da hipertrofia septal. Fetos com idades gestacionais inferiores a 25 semanas, ou cujas mães apresentassem qualquer agravo além do diabetes foram excluídos. O diagnóstico de diabetes gestacional foi baseado nos princípios propostos pelo Consenso de DMG¹⁵.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo Acuson ASPEN com um transdutor convexo de 4 a 7 MHz ou um transdutor phased array de 2.25 a 4 MHz, com capacidade para imagens bidimensionais, modo M, Doppler e mapeamento a cores. O exame ecocardiográfico fetal seguiu os princípios da abordagem seqüencial segmentar, conforme técnica já publicada¹⁶.

A hipertrofia miocárdica foi caracterizada pela medida da espessura do septo interventricular no final da diástole superior a 2 desvios padrão em relação aos valores esperados para a idade gestacional, utilizando-se como referência o nomograma proposto por Allan¹⁷. 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.

A análise do fluxo pelo forame oval foi realizada colocando-se a amostra volume do Doppler pulsátil sobre a superfície atrial esquerda do orifício, na porção central do fluxo ao mapeamento em cores, com um ângulo menor do que 20 graus do fluxo em relação à orientação do mesmo. Foram registradas as velocidades sistólica, diastólica, pré-sistólica e média. O fluxo no forame oval foi quantificado através do índice de pulsatilidade (IPFO), obtido pela fórmula velocidade sistólica - velocidade pré-sistólica / velocidade média¹⁸. (Figura 1).

Foram utilizadas escalas de velocidade de 0 a 2 m/s e filtros de 50 a 1000MHz. As mensurações foram realizadas em apnéia fetal, considerando-se a média de 3 medidas. As variações intra-observador e interobservador não foram calculadas no presente estudo, por já haver documentação da reprodutibilidade das medidas das velocidades dos fluxos intracardíacos em diversos estudos¹⁹⁻²⁴. A análise da variância (ANOVA) foi utilizada na avaliação global de cada variável. O teste das diferenças mínimas significativas foi usado na avaliação individual de cada grupo, em relação às

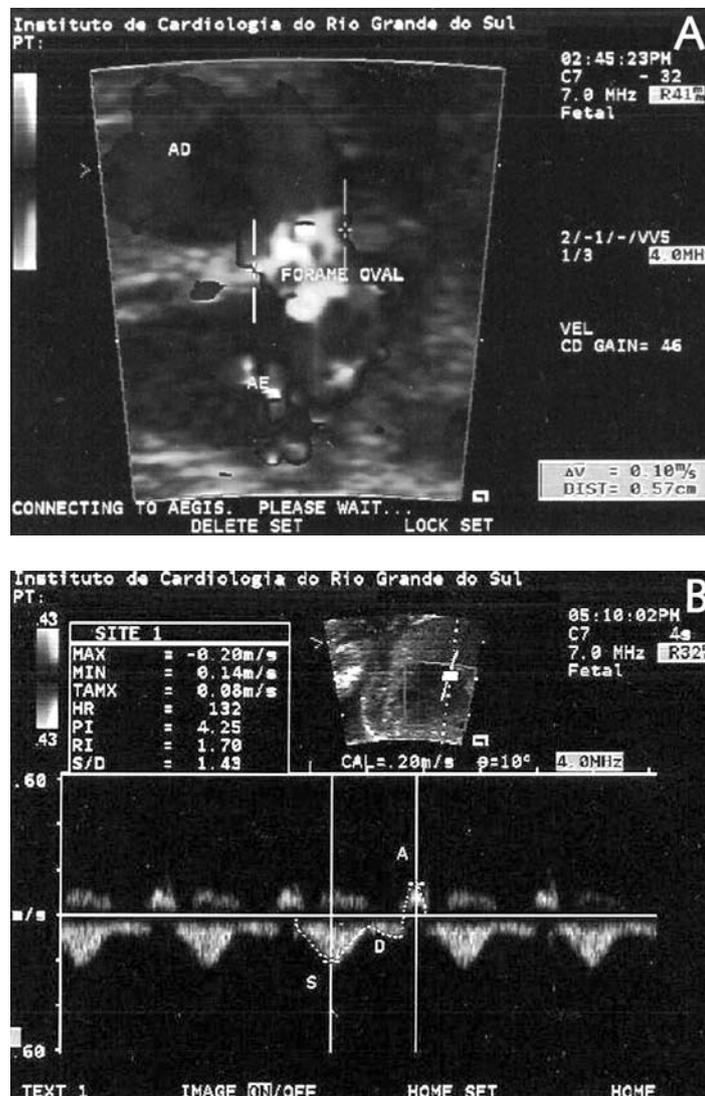


Figura 1. Fluxo pelo Forame Oval. (A) Imagem bidimensional com mapeamento em cores do fluxo através do forame oval em feto de mãe diabética com 32 semanas de gestação. (B) Curva espectral Doppler-ecardiográfica do fluxo através do forame oval, no mesmo feto. Observam-se os picos de velocidade sistólica (S), diastólica (D) e pré-sistólica (A).

diferentes variáveis. Foram considerados significativos valores de p menores que 0,05.

RESULTADOS

Os dados demográficos da amostra estão resumidos na Tabela 1. As idades materna e gestacional não tiveram diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos.

O grupo I apresentou IPFO médio de 4.07 ± 1.33 , o grupo II, 2.29 ± 0.58 e o grupo III 2.78 ± 0.55 . Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com $p < 0.001$. Observou-se que os valores do IPFO do grupo I foram significativamente maiores do que os dos grupos II e III ($p < 0.001$). Os valores do IPFO do grupo II não foram estatisticamente diferentes em relação ao grupo III ($p = 0.604$). A Figura 2 expressa estes resultados.

Os picos de velocidade sistólica e diastólica através do forame oval não se mostraram significativamente diferentes entre os três grupos. As Figuras 3 e 4 ilustram as diferenças individuais entre os grupos.

O pico da velocidade pré-sistólica do fluxo pelo forame oval mostrou-se significativamente menor no grupo de fetos com hipertrofia septal do que nos outros dois grupos, com $p < 0.001$. A Figura 5 representa as diferenças entre cada um dos 3 grupos.

DISCUSSÃO

Uma das mais freqüentes complicações fetais do diabetes na gestação é a presença de hipertrofia miocárdica, cuja prevalência relatada é de até 35%^{4,5,25}. Os critérios para o seu diagnóstico ecocardiográfico já estão bem estabelecidos^{17,26},

	Grupo I (FMD com HM)	Grupo II (FMD sem HM)	Grupo III (controles)	Significância
N	16	36	39	SDS
Idade Materna (anos)				
Mínima	20	17	15	
Máxima	43	43	41	
Média (DP)	$32,33 \pm 7,99$	$32,00 \pm 5,90$	$30,45 \pm 5,44$	
Idade Gestacional (semanas)				
Mínima	27	24	27	
Máxima	38	37	38	
Média (DP)	$32,67 \pm 3,13$	$31,89 \pm 3,63$	$32,53 \pm 3,75$	

Tabela 1. Dados Demográficos. FMD: feto de mãe diabética; HM: hipertrofia miocárdica; SDS: sem diferença estatisticamente significativa.

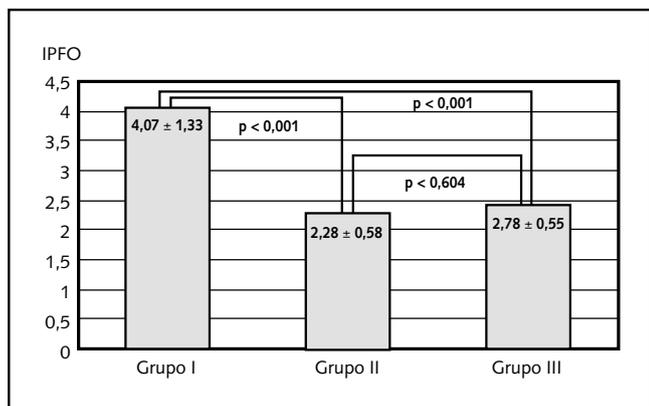


Figura 2. Diagrama comparando os índices de pulsatilidade entre os grupos I, II e III. IPFO= Índice de pulsatilidade do forame oval.

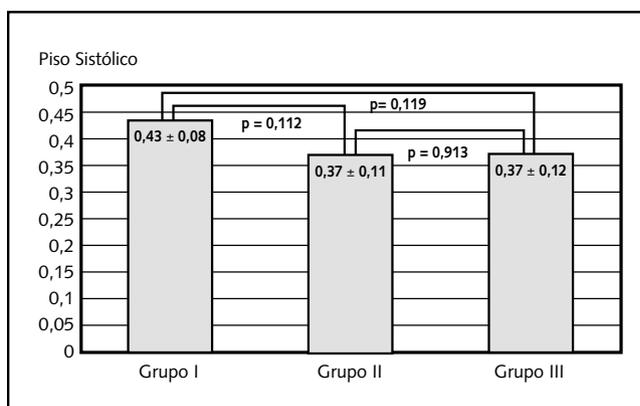


Figura 3. Diagrama comparando os picos de velocidade sistólica pelo forame oval nos Grupos I, II e III.

e sua importância clínica está relacionada à possibilidade de manifestações neonatais de insuficiência cardíaca, com ou sem cardiomegalia^{25,27}. A congestão pulmonar responsável por esses sinais decorre de uma alteração na função diastólica do ventrículo esquerdo, que apresenta comprometimento do seu relaxamento e da sua complacência^{28,29}. Considerando as vantagens do diagnóstico precoce de disfunção diastólica secundária à hipertrofia ventricular esquerda, vários estudos têm procurado determinar parâmetros que possam ser utilizados para avaliar a função

diastólica ventricular durante a vida fetal³⁰. Classicamente, a análise dos fluxos atrioventriculares tem sido o método mais utilizado, mas parâmetros alternativos têm sido propostos, como a excursão do *septum primum*^{19-21,23}, o encurtamento global do átrio esquerdo^{23,31}, o fluxo pelas veias pulmonares^{22,23,32}, o fluxo através do ducto venoso³³ e o Doppler tissular³⁴. Vários desses trabalhos utilizaram como modelo a hipertrofia miocárdica septal observada em fetos de mães diabéticas. O presente estudo avalia o comportamento do fluxo pelo forame oval em fetos de mães diabéticas

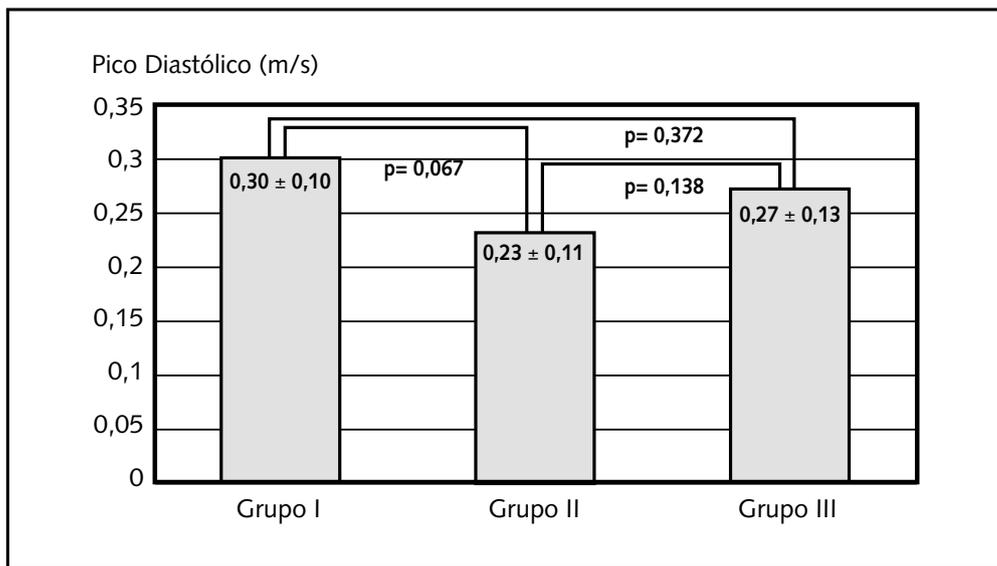


Figura 4. Diagrama comparando os picos de velocidade diastólica pelo forame oval nos Grupos I, II e IIR

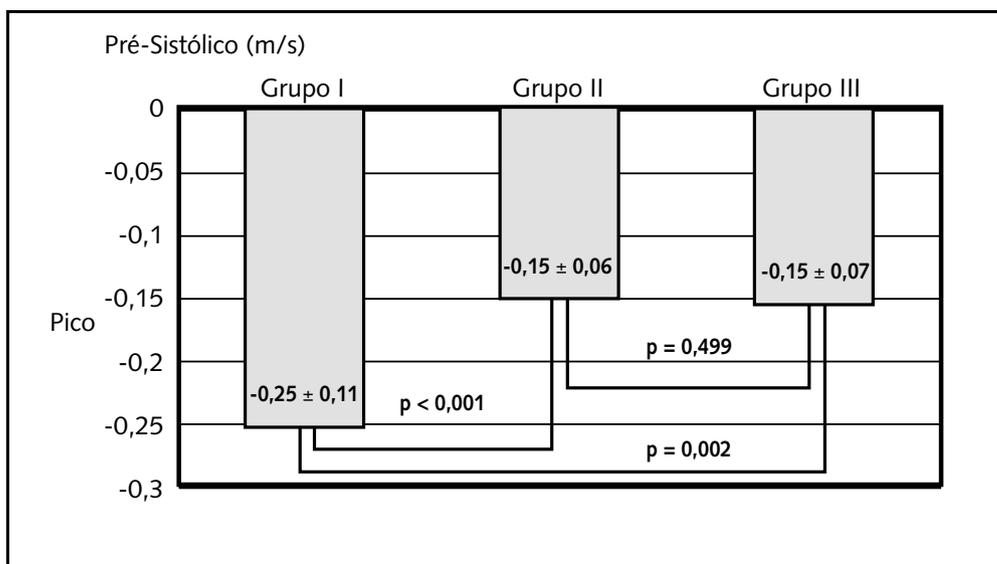


Figura 5. Diagrama comparando os picos de velocidade pré-sistólica pelo forame oval nos Grupos I, II e IIR

com e sem hipertrofia miocárdica, comparando-o com o observado em fetos controles normais, de mães não diabéticas. A hipótese conceitual deste trabalho foi de que os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica, por terem um ventrículo esquerdo menos complacente que aqueles com espessura miocárdica normal, e conseqüente maior pressão atrial esquerda ao final da diástole^{20,23,24}, apresentassem uma maior impedância pré-sistólica ao fluxo altamente oxigenado proveniente do ducto venoso através do forame oval. Para testar esta hipótese, foi utilizada a análise do índice de pulsatilidade, um parâmetro obtido pela razão entre a diferença pico sistólico – pico pré-sistólico e a velocidade média através do orifício¹⁸. O índice de pulsatilidade, embora seja derivado da análise do fluxo através de vasos¹⁸, pode ser utilizado no fluxo pelo forame oval, devido às características pulsáteis do mesmo, que lhe conferem um caráter “vascular”. Por considerar o ciclo cardíaco globalmente, este índice é mais fidedigno que as medidas das ondas individuais de fluxo nas diferentes fases do mesmo. Os resultados obtidos nesse estudo confirmaram a hipótese conceitual, ao ser demonstrado um índice de pulsatilidade significativamente maior nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal do que nos fetos sem

esta anormalidade, de mães diabéticas ou normais. Quando se analisaram comparativamente nos três grupos as ondas de fluxo individuais, observou-se que apenas as velocidades pré-sistólicas se comportaram de forma significativamente diferente, sendo menores (“mais negativas”) nos fetos com hipertrofia miocárdica que nos demais. Este achado reforça a idéia de que na diástole tardia, durante a contração atrial, os eventos que ocorrem no ventrículo esquerdo hipertrófico, diminuindo sua complacência, refletem-se no fluxo através do forame oval.

Ao diabetes materno, por si só, também não podem ser imputados os achados, pois o comportamento do índice de pulsatilidade pelo forame oval no grupo de fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal foi semelhante ao dos fetos controles de mães normais.

Em conclusão, os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica apresentam fluxo através do forame oval com maior velocidade pré-sistólica reversa e com maior índice de pulsatilidade do que fetos sem esta condição. Sugere-se que a análise rotineira do índice de pulsatilidade do fluxo pelo forame oval possa trazer informações potencialmente úteis para a avaliação da função diastólica ventricular esquerda durante a vida fetal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998; **15**:539-53.
02. Gross JL, Ferreira SRG, Franco LJ, Schmidt MI, Motta DG, Quintão E, et al. Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellito e tratamento do Diabetes Mellito Tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; **44**:8-25.
03. Schafer G, Vetter K. Diabetes and pregnancy. *Ther Umsch* 1999; **56**:572-6.
04. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels P, Cheng RF, Gabbe S. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**:1424-8.
05. Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com Diabetes Mellitus. *RBGO* 1998; **20**:237-43.
06. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* 2000; **17**: 89-94.
07. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997; **69**:389-94.
08. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; **21**:640-8.
09. Trowitzsch E, Ulrike B, Gisbertz R, Kallfelz HC. Echocardiographic profile of infants of diabetic mothers. *Eur J Pediatr* 1983; **140**:311-5.
10. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clinical Pediatrics* 1986; **25**:266-71.
11. Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Brit J Obstet Gynecol* 1998; **105**:661-6.
12. Kiserud T. Fetal venous circulation – na update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000; **28**:90-6.
13. Vick GW III. Defects of the atrial septum including atrioventricular septal defects. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd. Baltimore, USA: Ed. Williams & Wilkins; 1998 p.1141-79.
14. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-ecocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:151-4.
15. Schmidt M, Reichelt A. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; **43**:14-20.
16. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985; **45**:129-44.
17. Allan LD. The normal fetal heart. In: Allan L, Horsnberger L, Sharland G. *Textbook of fetal cardiology*. London: Greewich Medical Media Ltda; 2000. p. 55-102.
18. Campbell S, Vyas S, Nicolaidis KH. Doppler investigation of the fetal circulation. *J Perinat Med* 1991; **19**:21-6.
19. Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third-trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**:445-50.
20. Zielinsky P. O feto e a hermenêutica da diástole. *Arq Bras Cardiol* 2002; **79**:640-3.
21. Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, Busse F, Miyague N, Aramayo A. Comportamento do "septum primum" durante a respiração fetal: um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol* 2001; **77**(supl.1):59.
22. Zielinsky P, Piccoli AL, Teixeira L, Gus EI, Manica JL, Satler F et al. Pulsatilidade Venosa Pulmonar em Fetos de Mães Diabéticas. Estudo Doppler-Ecocardiográfico Pré-Natal. *Arq Bras Cardiol* 2003; **81**(6): 600-3.
23. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI et al. Alternative parameters for echocardiographic assesment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; **37**:31-6.
24. Zielinsky P, Firpo C. Abordagem ecocardiográfica da função diastólica fetal: novos conceitos. *Rev Bras Ecocardiogr* 2002; **3**:52-60.
25. Akcoral A, Oran B, Tavli V, Oren H, Cevik NT. Transient right sided hypertrophic cardiomyopathy in an infant born to a diabetic mother. *Ind J Pediatr* 1996; **63**:700-3.
26. Zielinsky P. Role of Prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1991; **8**:661-7.
27. Franzese A, Valerio G, Ciccarelli NP, De Filippo G, Iannucci MP, Alfonsi L et al. Severe hypertrophic cardiomyopathy in na infant of a diabetic mother. *Diabetes Care* 1997; **20**:676-7.
28. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva 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.
29. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**:1775-81.
30. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function – physics and physiology. *Circulation* 1991; **84**:977-90.
31. Zielinsky P, Satler F, Lucchese S, Nicoloso LH, Piccoli AL Jr, Gus EI et al. Estudo do encurtamento global do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 2004; **83**:470-2.
32. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation* 2003; **108**:2377-80.
33. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Lucchese S, Hatem D, Scheid M et al. Ductus venous flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetics mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; **83**:45-50.
34. Frommelt PC. Pulsed Doppler tissue imaging of mitral annular motion: a new technique in the non-invasive assessment of diastolic function. *Prog Ped Cardiol* 1999; **10**: 75-82.