

Artigo Original

Análise Doppler Ecocardiográfica Fetal de Gestantes Portadoras de Diabete Melito Gestacional*

Fetal Doppler Echocardiography Analysis of Pregnant Patients with Gestational Diabetes Mellitus

Mona Adalgisa Simões¹, Jean Carl Silva², Fabíola Muller de Oliveira³, Leila Prado de Almeida⁴, Cristiane Nogueira Binotto⁵, Nelson Itiro Miyague⁶, Francisco Cesar Pabis⁷

RESUMO

Objetivo: Avaliar dados Doppler-ecocardiográfico fetal, em gestantes portadoras de diabete melito gestacional (DMG). **Método:** Estudo prospectivo descritivo, realizado no período de abril de 2.007 a março de 2.008. Foram avaliados 68 fetos de gestantes portadoras de DMG, com idade gestacional entre 22 e 37 semanas. As variáveis analisadas foram: características epidemiológicas maternas relativas ao DMG e parâmetros do Doppler-ecocardiograma fetal. **Resultados:** A prevalência de hipertrofia miocárdica foi de 27,9%. Os fetos com hipertrofia miocárdica (HMC) apresentaram idade gestacional menor (29,3 versus 32,0 semanas $p < 0,05$) e circunferência abdominal menor (5,3% versus 40,8% $p < 0,05$), no momento do exame; as outras características epidemiológicas não apresentaram diferença. Quanto às alterações funcionais, encontramos fração de encurtamento normal em todos e disfunção diastólica em 3 (15,8%) fetos com HMC ($p < 0,05$) e dois (4,15%) sem HMC. O índice de performance miocárdica, tanto do ventrículo direito (0,57+/-0,13) como no esquerdo (0,58+/-0,17) apresentaram valores aumentados no terceiro trimestre de gestação em relação a séries históricas. Não encontramos correlação positiva entre HMC e onda A, onda E do fluxo transvalvar mitral, índice de performance miocárdica do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo. **Conclusões:** Foi encontrado HMC em 27,9% dos fetos, destes 21% apresentaram disfunção diastólica. A fração de encurtamento foi normal em todos os fetos avaliados. Os outros parâmetros avaliados não apresentaram correlação com HMC.

Descritores: Ecocardiografia Doppler, Feto, Gestantes, Diabetes Gestacional

SUMMARY

Objective: To evaluate data from fetal Doppler echocardiography performed in pregnant patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** This is a prospective, descriptive study carried out from April 2007 to March 2008. Sixty-eight fetuses with gestational age ranging from 22 to 37 weeks, from pregnant patients presenting GDM were analyzed. Variables analyzed were maternal GDM-related epidemiological characteristics and settings from fetal Doppler echocardiography. **Results:** Prevalence rate of myocardial hypertrophy was 27.9%. Fetuses with myocardial hypertrophy (MCH) presented lower gestational age (29.3 vs. 32.0 weeks $p < 0.05$) and smaller abdominal circumference (5.3% vs. 40.8% $p < 0.05$) upon examination. Other epidemiological characteristics presented no difference. Regarding functional alterations, normal shortening fraction measurements were found in all fetuses. Diastolic dysfunction was found in three fetuses (15.8%) with MCH ($p < 0.05$) and two (4.15%) without MCH. The myocardial performance index both from the right ventricle and from the left ventricle showed higher values in the third trimester of gestation, in comparison with a historic trend. No positive correlation was found between MCH and A wave, E wave from mitral transvalve volume flow or myocardial performance index from the right or from the left ventricle. **Conclusion:** MCH was found in 27.9% of fetuses, of which 21% presented diastolic dysfunction. The shortening fraction measurement was normal in all fetuses analyzed. No correlation between MCH and the other parameters analyzed was found.

Descriptors: Echocardiography, Doppler; Fetus; Pregnant Women; Diabetes, Gestacional

* Trabalho apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, em 20 de março de 2009 Fortaleza. CE

Instituição

Pontifícia Universidade Católica do Paraná- PUC-PR
Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - SC

Correspondência

Rua Itaiópolis nº 254 – Ap. 302 – América
89204-100 Joinville – SC
Telefones: (47) 34225478 ou (47) 9974-4202
simões@saude.sc.gov.br ou monasimoes@uol.com.br

Recebido em: 05/04/2011 - Aceito em: 04/07/2011

- 1- Médica Assistente em Cardiologia Pediátrica e Fetal. Maternidade Darcy Vargas. Joinville-SC
- 2- Médico Coordenador do Serviço de Gestação Alto Risco. Maternidade Darcy Vargas, Hospital Dona Helena e Centro Hospitalar UNIMED. Joinville-SC
- 3- Médica Residente em Pediatria. Hospital de Clínicas da Universidade do Paraná. Curitiba-PR
- 4- Médica Residente em Pediatria. Hospital Municipal São José. Joinville-SC
- 5- Médica Especialista em Cardiologia Pediátrica e Ecocardiografia Fetal. Curitiba-PR
- 6- Professor Titular Cardiologia Pediátrica PUC-PR Curitiba-PR
- 7- Professor de Cardiologia Pediátrica da UNIVILLE Joinville-SC

Introdução

O diabetes melito gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose, com início, ou primeiro reconhecimento, durante a gravidez¹. É uma doença crônica e evolutiva, caracterizada por alterações no metabolismo dos hidratados de carbono, proteínas e lipídeos, diagnosticada pela hiperglicemia em jejum, ou pós carga de glicose².

Aproximadamente de 3 a 7% das gestações são complicadas por diabetes, o que resulta em mais de 200.000 casos anuais. A prevalência pode alcançar de 1 a 2%, dependendo da população e dos testes diagnósticos empregados². A prevalência de diabetes gestacional foi de 7,5% em 5.015 gestantes brasileiras, com mais de 20 anos de idade, acompanhadas no serviço de pré-natal do sistema único de saúde (SUS)³.

O diabetes gestacional é um problema de saúde pública e, mesmo com o controle pré-natal da gestante diabética, persistem problemas com o crescimento fetal e outras anomalias. Filhos de mães com diabetes melito gestacional (DMG), em uso de insulina, durante o terceiro trimestre de gestação, estão 20,6 vezes mais propensas a exibir alterações cardiovasculares do que recém nascidos de mães não diabéticas².

Tanto a diabetes pré-gestacional quanto a gestacional podem levar a alterações cardiovasculares, porém, na pré-gestacional, quando existe a possibilidade de alterações da glicemia, durante a embriogênese, pode ocorrer cardiopatias congênitas como Transposição das grandes artérias, Dupla via de entrada do ventrículo direito, *Truncus arteriosus*, Síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo e Comunicação interventricular⁴.

Na diabetes gestacional, a principal alteração estrutural é a hipertrofia miocárdica que pode levar à estenose subaórtica transitória e à insuficiência cardíaca congestiva⁵. Essas alterações são desencadeadas devido à hiperinsulinemia fetal, secundárias ao aumento da síntese de proteínas e gorduras, independentemente da quantidade do depósito de glicogênio⁶, sendo a hipertrofia miocárdica resultante da presença aumentada de receptores de insulina no coração fetal, mesmo com controle da glicemia materna⁷.

A hiperglicemia, em picos temporários, durante o terceiro trimestre de gravidez, é essencial para o desenvolvimento da hipertrofia miocárdica e anormalidades diastólicas⁵. Alterações no enchimento ventricular esquerdo, dependentes ou não da hipertrofia miocárdica, têm sido descritas entre 20 e 36 semanas de gestação⁸.

O ecocardiograma fetal com Doppler tem sido usado como exame não invasivo no diagnóstico de alterações morfológicas e funcionais do coração fetal e nos fornece dados, do coração fetal, que podem ser utilizados na prevenção e tratamento de alterações no período neonatal.

Objetivo

Este estudo tem como objetivo avaliar dados ecocardiográficos fetais de mães portadoras de diabetes melito gestacional, consideradas clinicamente controladas, principalmente, quanto a dados cardíacos morfológicos e funcionais.

Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo observacional descritivo, em serviço de atendimento a gestante de alto risco, em hospital particular. Foram avaliados 68 fetos de gestantes, portadoras de diabetes melito gestacional, consideradas clinicamente compensadas, com idade gestacional entre 22 e 37 semanas.

O presente estudo foi realizado no período de abril de 2.007 a março de 2.008. Foi conduzido de acordo com a Resolução Nacional 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, após a aprovação da comissão de ética da instituição, com o número 05/07.

Foram incluídas gestantes portadoras de diabetes melito gestacional, com feto único, sem malformação, ausência de outras doenças que interferissem na formação do recém-nascido. Assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídas gestantes, cujos fetos apresentaram alguma malformação diagnosticada posteriormente à inclusão, gemelaridade, histórico de miocardiopatia ou cardiopatia congênita, presença de outras

doenças maternas ou fetais, diabetes gestacional considerada, clinicamente não compensada.

O diagnóstico de diabetes melito gestacional foi estabelecido nas seguintes situações: uma glicemia de jejum para rastreamento e um teste de tolerância oral à glicose com 75 gramas para o diagnóstico, seguindo orientações do Ministério da Saúde (MS) e Organização Mundial de Saúde (OMS). As gestantes com diagnóstico de DMG, durante o primeiro trimestre, foram consideradas com DM prévia. Foram consideradas gestantes compensadas as que apresentavam glicemia em jejum igual ou inferior a 90mg/dl e pós-prandial igual ou inferior a 120mg/dl.

As variáveis analisadas foram: características maternas como: idade, número de gestações anteriores, índice de massa corporal, idade gestacional do diagnóstico, ganho de peso na gestação, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, tratamento com insulina, circunferência abdominal fetal, idade gestacional ao ecocardiograma fetal, além das medidas cardíacas fetais: hipertrofia miocárdica, disfunção diastólica, índice de performance miocárdica do ventrículo (VD) e ventrículo esquerdo (VE) onda E e onda A, relação E/A e fração de encurtamento.

O Aparelho utilizado para a avaliação cardíaca fetal foi o *En Visor C*, da marca Philips, com transdutor setorial S4 (2 a 4,2 MHz). O exame foi realizado pelo mesmo observador, treinado, com experiência em ecocardiografia fetal e sem conhecimento dos dados clínicos e laboratoriais. Foram realizadas três medidas sequenciais e utilizada a média para análise.

As imagens foram obtidas com as gestantes em decúbito dorsal, de acordo com as recomendações para a realização de ecocardiografia fetal pelo modo unidimensional, com Doppler colorido. O estudo cardiológico fetal consistiu em uma análise sequencial pelo ecocardiograma bidimensional (posição do coração, presença das quatro câmaras cardíacas, análise da via de saída do VE e VD), estudo dos fluxos pelo Doppler colorido.

As medidas do septo e parede posterior do VE foram obtidas em um corte longitudinal transversal, ao nível da ponta das cúspides da valva atrio-

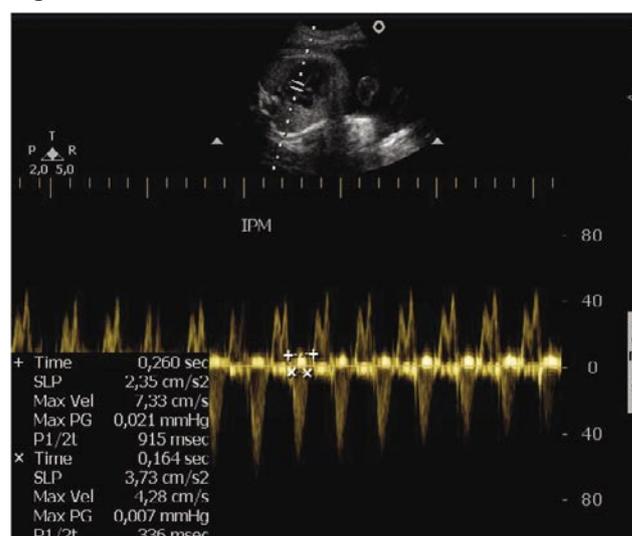
ventricular esquerda, pelo modo M. A fração de encurtamento foi obtida pelas medidas do VE na sístole e na diástole, pelo modo M.O Doppler do fluxo de entrada VE e VD foi obtida no ponto de coaptação da valva mitral e tricúspide, respectivamente, em posição de quatro câmaras apical. As medidas realizadas foram:

- Onda E – intervalo da linha de base até o pico da onda E, expresso em metros por segundo.
- Onda A – intervalo da linha de base até o pico da onda A, expresso em metros por segundo.
- Relação E/A – divisão da velocidade da onda E pela velocidade da onda A.

O índice de performance miocárdica (Figura 1) foi obtido por meio da fórmula: $IPM = (a-b)/b$. A variável **a** corresponde ao intervalo, em segundos, do final da onda A do fluxo da valva mitral ou tricúspide, 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 ou da valva pulmonar, obtido ao Doppler do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo ou direito expresso em segundos.

Ressalvamos que, nenhum dos pesquisadores tem qualquer relação direta ou indireta com a indústria farmacêutica ou de equipamentos utilizadas neste estudo.

Figuraa 1: : Índice de Performance Miocárdico



Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio do cálculo de medidas e desvio padrão. O cálculo estatístico foi realizado no programa SPSS, pelas média, mediana, mínima, máxima e desvio padrão, dos testes *t student* e teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Resultados

Foram estudados 68 corações fetais de gestantes portadoras de DMG; destes, dezenove apresentaram aumento da espessura do septo ventricular e ou parede livre do ventrículo esquerdo. Observou-se uma prevalência destas alterações de 27,9%, sendo a mais prevalente o aumento da espessura do septo interventricular com 14 casos (73,7%) .

As características materno-fetais encontram-se dispostas na Tabela 1.

Tabela 1: Características epidemiológicas materno-fetais. (Média, desvio padrão e percentagens).

	Com aumento da Espessura miocárdica (n= 19)	Sem alteração da Espessura miocárdica (n= 49)	<i>p</i>
Idade	29,7 (5,9)	32,2 (5,9)	0,12
Gesta	1,4 (0,7)	1,9 (0,9)	0,03
IMC	23,9 (4,6)	24,2 (4,5)	0,85
Gpeso	11 (5,6)	10 (4,3)	0,44
IG ecocardio	29,3 (3,6)	32,0 (3,2)	0,005
Gjmédia	83,6 (15,5)	79,9 (8)	0,82
Gjttog	89,9 (34,5)	89,4 (19,5)	0,45
Gppmedia	120,7 (19,2)	116,1 (14,1)	0,31
HbA1C	5,4 (1)	5,1 (1)	0,25
Ttog2h	160,2 (24,9)	162,2 (29,5)	0,99
Insulina	4 (21,1%)	9 (18,4%)	1,00
CA > 75	1 (5,3%)	20 (40,8%)	0,004

IMC: Índice de massa corporal; IG ecocardio: Idade gestacional em que foi realizado o ecocardiografia fetal; Gpeso: ganho de peso durante a gestação; Gjmédia: Média da Glicemia em jejum domiciliar; Gjttog: média da glicemia em jejum após teste de tolerância oral a glicose; Gppmedia: Média da glicemia pós-prandial; HbA1C: hemoglobina glicosilada; Ttog2h: média da glicemia após 2h do teste oral de glicose; Insulina: pacientes que fizeram uso de insulina; CA > 75: circunferência abdominal fetal > 75.

Entre os fetos com aumento da espessura miocárdica, 3 casos (15,8%) apresentaram disfunção diastólica, e dois casos (4,15%), com disfunção diastólica, sem aumento da espessura miocárdica. A fração de encurtamento apresentou valores normais em 100 % dos fetos.

Considerando a idade gestacional de aparecimento do aumento da espessura miocárdica, observou-se que esta ocorreu com maior frequência no final do segundo trimestre de gestação (idade gestacional de $29,32 \pm 3,64$ $p < 0,005$).

As medidas cardíacas fetais analisadas, como onda A e onda E do fluxo transvalvar mitral, relação E/A, fração de encurtamento e IPM do VD e VE, encontram-se dispostas nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2: Medidas cardíacas fetais no 2º e 3º trimestres de gestação. Médias e desvio padrão

	2º Trimestre n= 11	3º Trimestre n= 57
IPM VD	0,43 (0,29)	0,57 (0,13)
IPM VE	0,40 (0,18)	0,58 (0,17)
Onda A FM	0,47 (0,19)	0,57 (0,14)
Onda E FM	0,39 (0,14)	0,46 (0,12)
Relação E/A	0,94 (0,44)	,82 (0,13)
Fração de encurtamento	36,3 (7,46)	38,4 (6,71)

FM: fluxo mitral; IPM VD: índice de performance miocárdica do ventrículo direito; IPM VE: índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo

O índice de performance miocárdica, no terceiro trimestre, do ventrículo direito foi $0,57 \pm 0,13$ e do ventrículo esquerdo $0,58 \pm 0,17$ considerando todos os fetos independentemente da alteração morfológica.

Discussão

Nas últimas décadas, vários estudos acerca de miocardiopatia hipertrófica, no período pós-natal, têm sido realizados por vários autores, devido à forte relação entre a hipertrofia miocárdica e filhos de mães diabéticas⁹. Esse tema tem despertado interesse, mas permanecem dúvidas sobre o mecanismo da hipertrofia miocárdica na vida intrauterina e seus efeitos sobre a circulação fetal¹⁰.

O aumento da espessura miocárdica pode ser consequente à hiperinsulinemia fetal. A hipertrofia miocárdica ocorre por hiperplasia e hipertrofia das células secundárias ao aumento da síntese de proteínas e gorduras⁶. Isso ocorre, mesmo com controle glicêmico adequado da gestante, pela presença aumentada de receptores de insulina no coração fetal⁷.

Tabela 3: Medidas cardíacas fetais com e sem aumento da espessura miocárdica no terceiro trimestre de gestação.

	Grupo	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Onda A	AEM	13	0,63	0,11	0,60	0,50	0,81	0,148
	SAEM	43	0,56	0,15	0,57	0,11	1,09	
Onda E	AEM	13	0,49	0,12	0,51	0,33	0,78	0,553
	SAEM	43	0,46	0,13	0,45	0,07	0,85	
IPM VD	AEM	6	0,56	0,22	0,56	0,25	0,84	0,892
	SAEM	33	0,57	0,12	0,59	0,22	0,84	
IPM VE	AEM	13	0,60	0,20	0,54	0,37	1,03	0,930
	SAEM	43	0,57	0,16	0,58	0,23	0,99	

Onda A: onda A do luxu mitral; Onda E: onda E do fluxo mitral; AEM: aumento de espessura miocárdica ; SAEM: sem aumento da espessura miocárdica ; IPM VD: índice de performance miocárdica do ventrículo direito; IPM VE: índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo

Nos fetos de gestantes diabéticas, com aumento da espessura do miocárdio, podem ocorrer alterações da função cardíaca⁷.

Os recém-nascidos de gestantes com controle inadequado da glicemia podem apresentar sinais de insuficiência cardíaca, desconforto respiratório e taquipneia transitória. O desconforto respiratório pode ter como componente de sua gênese, a alteração na resistência vascular pulmonar e hipersecreção de insulina. Estes podem bloquear componentes do surfactante pulmonar (a enzima indutora da ação do cortisol e síntese de lecitina)^{11,12}.

Em pesquisa anterior, os autores observaram que o apropriado controle da glicemia tem como consequência o peso normal ao nascimento, crescimento cardíaco e enchimento ventricular diastólico adequado. Alterações na função diastólica desses fetos ocorreram com mau controle da glicemia¹³.

Nesta pesquisa, mesmo as gestantes consideradas bem controladas, clínica e laboratorialmente, e seus fetos, com circunferência abdominal (CA) normal, foi encontrado aumento da espessura miocárdica fetal, demonstrando que, mesmo com bom controle clínico, laboratorial e ultrassonográfico, as alterações cardíacas podem estar presente.

Na literatura, é consenso que, em fetos normais, a relação E/A do fluxo da valva mitral é menor do que um com valores crescentes durante o segundo trimestre de gestação, com significativo

aumento da onda A. Após o nascimento, esse valor permanece menor do que um. A inversão da relação E/A acontece após o nascimento, sendo que, nos fetos de gestantes diabéticas, acontece mais tarde em comparação aos neonatos de gestantes normais^{14,15}. Dados, desta pesquisa, demonstram que 21% dos fetos com aumento da espessura miocárdica apresentaram inversão da relação E/A no período fetal.

Foi observado por Jaeggi et al.⁸, que o aumento da espessura miocárdica tem valores variados,

sendo mais frequente no último trimestre de gestação, podendo ou não alterar a função cardíaca⁸. Observamos aumento da espessura miocárdica no final do segundo trimestre e no terceiro trimestre de gestação. Não encontramos correlação positiva entre aumento da espessura miocárdica e outros parâmetros Doppler-cardiográficos analisados.

O índice de performance miocárdica (IPM), método utilizado para avaliação da função cardíaca global (sistólica e diastólica), pode ser utilizado para os dois ventrículos¹⁶. Este método (IPM) é muito utilizado para avaliação cardíaca em adultos e vem sendo utilizado para avaliação cardíaca fetal, há alguns anos com boa reprodutibilidade^{8,9}.

Esse índice, no ventrículo esquerdo, diminui linearmente com o aumento da idade gestacional (18 para 33) e após 34 semanas, aceleradamente, enquanto que, no ventrículo direito, diminui lentamente e linearmente até 41 semanas de gestação. Nos fetos de gestantes diabéticas, entre 27 e 40 semanas de gestação, é significativamente maior do que no grupo de gestantes não diabéticas, com valores 0,64 nos fetos de gestantes diabéticas e 0,43 nos fetos de gestantes não diabéticas¹⁶.

Nesta pesquisa, quanto ao IPM do ventrículo direito como no esquerdo, foram encontrados valores semelhantes à população normal no segundo trimestre de gestação, diferente do que ocorreu no terceiro trimestre, quando os fetos, com ou sem hipertrofia miocárdica, apresentaram índice de

performance miocárdica com valores maiores do que encontrados em fetos de gestantes não diabéticas.

O padrão anatômico e funcional cardíaco dos fetos de gestantes portadoras de diabete, consideradas clinicamente controladas ou não, é diferente e vários mecanismos estão envolvidos na sua origem. Essas alterações podem comprometer a função cardíaca, modificando a fisiologia do coração¹⁴.

Conclusões

Foi encontrado HMC em 27,9% dos fetos, destes 21% apresentaram disfunção diastólica. A fração de encurtamento foi normal em todos os fetos avaliados. Os outros parâmetros avaliados não apresentaram correlação com HMC.

Referências

1. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S88-90.
2. Costa HDPF. Recém nascido de mãe diabética. In: Procionoy RS, Leone CR (Eds) *Prorn- Programa de atualização em neonatologia*. Porto Alegre; 2008.p.9-43.
3. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/>
4. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defect Research (Part A)*. *Clin Mol Teratol*. 2009;85(6):523-30.
5. Kozak-Barany A, Jocinen E, Kero P, Tuominen J, Ronnema T, Valimki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev*. 2004;77(1-2):13-22.
6. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr*. 1980;96(3 Pt 2):535-9.
7. Rizzo G, D.Ardiuni, Romanini C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. *Obstet Gynecol*. 1992;80(3 Pt 1):369-76.
8. Jaeggi ET, Fouron JC, Proutx E. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(4):311-5.
9. Paladini D, Lamberti A, Teodoro A, Arienzo M, Tartaglione A, Martinelli P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(6):530-5.
10. Zielinsky P, da Costa MH, Oliveira LT, Bonow FP, da Silva N, Hagemann LL. Natural history of myocardial hypertrophy and its association with hyperinsulinism in infants of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(6):389-94.
11. RellerMD, Tsang RC, Meyer RA, Braun CP. Relationship of prospective diabet control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr*. 1985;106(1):86-90.
12. Deorari AK, Paul VK, Singh M. Echocardiographic assessment of infants born to diabetes mothers. *Arch Dis Child*. 1989;64(5):21-4.
13. Weber HS, Botti JJ, Baylen BG. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers. *Pediatr Cardiol*. 1994;15(4):184-9.
14. Binotto, CN. Análise comparativa da circulação fetal e transicional pelo Doppler ecocardiograma em feto e recém-nascido de gestantes diabéticas e não diabéticas [Tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2007.
15. Russel NE, Foley M, Kinsley BT, Firth RG, Coffey M, McAuliffe FM. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):312-e1-7.
16. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int*. 1999;41(6):722-7.