

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**HENRIQUE DÓRIA DE VASCONCELLOS**

**FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA PRESENÇA DA  
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre.

**Área de concentração: Cardiologia**

**Orientador: Drº Edgar Guimarães Victor**

**RECIFE  
2009**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

V331f Vasconcellos, Henrique Dória de.  
Função diastólica do ventrículo esquerdo na presença da diabetes  
*mellitus* gestacional / Henrique Dória de Vasconcellos. – Recife: O autor,  
2009.  
73 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Edgar Guimarães Victor.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,  
CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2009.  
Inclui referências e apêndices.

1. Cardiompatia. 2. Diabetes mellitus gestacional. 3. Diástole. 4. Doppler. 5. Peptídeo natriurético cerebral. I. Victor, Edgar Guimarães (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2015-080)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE HENRIQUE DÓRIA DE VASCONCELOS,  
ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA  
INICIADA EM 2007 (DOIS MIL E SETE)**

Às nove horas, do dia vinte e oito de agosto de dois mil e nove, no Prédio de Enfermagem do CCS, tiveram inicio, pelo Coordenador do Curso, Profº. Dr. José Ângelo Rizzo, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando **Henrique Dória de Vasconcelos**, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Odwaldo Barbosa e Silva**, na qualidade de Presidente, do Hospital das Clínicas da UFPE, **Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto**, do Departamento materno Infantil da UFPE e **Drª Simone Cristina Soares Brandão**, do Hospital das Clínicas da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: “**Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo na Presença de Diabetes Mellitus Gestacional**” tendo como orientador o Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado:

**APROVADO**. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 28 de agosto de 2009.

---

**Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva (Presidente)**

---

**Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto**

---

**Prof. Drª. Simone Cristina Soares Brandão**



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

**Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins**

VICE-REITOR

**Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva**

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

**Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado**

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Prof. José Thadeu Pinheiro**

DIRETOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE

**Prof. George da Silva Telles**

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

**Profª. Luzidalva Medeiros**

COORDENADOR – PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Prof. José Ângelo Rizzo**

VICE-COORDENADOR

**Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**

### CORPO DOCENTE

Profª. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profª. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Profª. Arméle de Fátima de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Profª. Eliane Ribeiro de Vasconcelos

Profª. Glória Elizabeth Carneiro Laurentino

Profª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

Profª. Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi

Prof. José Ângelo Rizzo

Profª. Luciane Soares de Lima

Prof. Lúcio Villar Rabelo Filho

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Profª Magdala de Araújo Novaes

Prof. Odwaldo Barbosa e Silva

Profª. Simone Cristina Soares Brandão

*À minha esposa, ao meu filho, à minha filha que está por vir, aos meus pais, às minhas irmãs, aos meus amigos, aos professores, aos pacientes e a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.*

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, que me rege, me governa e me ilumina em todos os momentos da minha vida.*

*À minha adorável esposa, Luciana, e ao meu filho, Henrique, pela compreensão dos momentos de ausência e estímulo nos momentos de desânimo.*

*Ao meu pai, Theophilo, e à minha mãe, Eremita (in memoriam), pelo exemplo de vida galgado incondicionalmente no amor.*

*À minha irmã Patrícia, pelo apoio e ajuda em todas as horas.*

*Ao prof. Edgar Victor, pela confiança, incentivo e atenção, que me fizeram não desistir deste projeto.*

*Ao prof. Carlos Luna, pela assessoria estatística.*

*À Viviane de Paula, pela ajuda na confecção desta monografia.*

*Ao laboratório Cedila, pela coleta gratuita das amostras sanguíneas.*

*Aos pacientes, motivo maior de toda a atividade científica.*

## RESUMO

Esta dissertação de mestrado é composta por dois artigos, sendo o primeiro uma revisão sobre a função diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE) na presença da Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG). Já o segundo é um artigo original que versa sobre a avaliação da função diastólica de pacientes com DMG através da ecodopplercardiografia. Para o artigo de revisão, realizou-se uma busca nas bases de dados eletrônicas Lilacs, Medline, Cochrane e Scielo, considerando o período de 2000 a 2009. Os seguintes descritores foram utilizados: cardiomiopatia, diabetes, diástole, doppler, peptídeo natriurético cerebral e diabetes *mellitus* gestacional. Além disso, as referências dos artigos encontrados também foram revisadas. O artigo original é uma série de casos, tendo como base a população ambulatorial de gestantes atendidas no Hospital Dom Malan, em Petrolina/PE. Foram avaliadas aleatoriamente 50 gestantes, 30 sem DMG (Grupo I) e 20 com DMG (Grupo II), através da história clínica, do exame físico cardiológico completo, da eletrocardiografia (ECG) e da análise ecodopplercardiográfica (ECO). Não houve diferença entre os grupos em relação aos parâmetros clínicos, com exceção do peso, que foi maior no Grupo II ( $76,8 \pm 11$ ), em comparação ao Grupo I ( $70,1 \pm 10$ ) ( $p=0,034$ ). Quanto aos parâmetros do ECO, houve diferença na dimensão do AE (Grupo I  $36,1 \pm 2,8$  e Grupo II  $38,5 \pm 2,6$  -  $p=0,004$ ), no Triv (Grupo I  $81,0 \pm 11,4$  e Grupo II  $89,1 \pm 10,2$  -  $p=0,03$ ) e na velocidade da onda A lateral (Grupo I  $58,4 \pm 8,2$  e Grupo II  $63,6 \pm 10,5$  -  $p=0,05$ ). Quando se avaliou a função diastólica do VE, utilizando os parâmetros do ECO em conjunto, apesar de não haver diferença estatística significante entre os grupos, houve uma maior proporção da disfunção diastólica nos pacientes com DMG, sugerindo uma possível CMP diabética incipiente neste grupo.

Palavras-chave: Cardiomiopatia. Diabetes Mellitus Gestacional. Diástole. Doppler. Peptídeo Natriurético Cerebral.

## **ABSTRACT**

This master's thesis consists of two articles, the first being a review on the diastolic function of left ventricle in the presence of gestational diabetes mellitus (GDM) and the second original article that deals with the assessment of diastolic function in patients with GDM by echodopplercardiography. For a review article was carried out search in electronic databases LILACS, MEDLINE, Cochrane Library and SciELO, considering the period 2000 to 2009. The following descriptors were used: Cardiomyopathy; Diabetes; Diastole; Doppler; Brain Natriuretic Peptide; Gestational Diabetes Mellitus. Moreover, the references of articles found were also reviewed. The original article is a series of cases, based on the outpatient population of pregnant women attended at Dom Malan Hospital in Petrolina/PE. Were assessed 50 pregnant women without GDM 30 (group I) and 20 with GDM (group II), by clinical history, complete cardiologic physical examination, electrocardiography (EKG) and echodopplercardiography (ECHO) analysis. There was no difference between groups regarding clinical parameters, except the weight which was higher in Group II ( $76.8 \pm 11$ ) compared to Group I ( $70.1 \pm 10$ ) ( $p = 0.034$ ). For the ECHO parameters, there was a difference in the size of LA ( $36.1 \pm 2.8$  Group I and Group II  $38.5 \pm 2.6$  -  $p = 0.004$ ) in IVRT ( $81.0 \pm 11.4$  Group I and Group II  $89.1 \pm 10.2$  -  $p = 0.03$ ) and "A" wave lateral velocity (Group I  $58.4 \pm 8.2$  and Group II  $63.6 \pm 10.5$  -  $p = 0.05$ ). When we evaluating the LV diastolic function by ECHO parameters together, although there is no statistically significant difference between groups, there is a higher proportion of diastolic dysfunction in patients with GDM, suggesting a possible incipient diabetic CMP in this group.

**Keywords:** Cardiomyopathy. Gestational diabetes mellitus. Diastole. Doppler. Brain natriuretic peptide.

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
<b>Tabela 1</b> Características demográficas das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	42
<b>Tabela 2</b> Características clínicas das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	43
<b>Tabela 3</b> Medidas ecocardiográficas das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	44-45
<b>Tabela 4</b> Medidas do doppler das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	45-48
<b>Tabela 5</b> Resultados da análise das variáveis qualitativas das medidas ecocardiográficas das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	48-49
<b>Tabela 6</b> Resultados da análise das variáveis qualitativas das medidas do doppler das pacientes com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	49-50
<b>Tabela 7</b> Distribuição das pacientes avaliadas com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional quanto à disfunção diastólica (critério I), Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	51
<b>Tabela 8</b> Distribuição das pacientes avaliadas com e sem diabetes <i>mellitus</i> gestacional quanto à disfunção diastólica (critério II), Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ABC** - Arquivo Brasileiro de Cardiologia

**ACC** - American College of Cardiology

**ADA** - American Diabetes Association

**AE** - Átrio Esquerdo

**AHA** - American Heart Association

**ATP** - Adenosina Trifosfato

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**BNP** - Brain Natriuretic Peptide

**CHS** - Cardiovascular Health Study

**CMP** – Cardiomiotipatia

**DAC** - Doença Arterial Coronariana

**DM** - Diabetes *Mellitus*

**DMG** - Diabetes *Mellitus* Gestacional

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**Febrasgo** - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

**HAS** - Hipertensão Arterial Sistêmica

**Hope** - Heart Outcomes Prevention Evaluation Study

**IAM** - Infarto Agudo do Miocárdio

**ICC** - Insuficiência Cardíaca Congestiva

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**RBA** - Revista Brasileira de Anestesiologia

**SBD** - Sociedade Brasileira de Diabetes

**SOLVD** - Study of Left Ventricular Dysfunction

**TD** - Tempo de Desaceleração

**Triv** - Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

**VE** - Ventrículo Esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Referências .....</b>	<b>14</b>
<b>2 ARTIGO DE REVISÃO: Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo na Presença da Diabetes Mellitus Gestacional .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Resumo e Abstract.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Introdução.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Metodologia.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Diabetes mellitus gestacional.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 Cardiomiopatia diabética.....</b>	<b>20</b>
<b>2.6 Disfunção diastólica.....</b>	<b>22</b>
<b>2.7 Avaliação da disfunção diastólica.....</b>	<b>23</b>
<b>2.8 Conclusões.....</b>	<b>25</b>
<b>2.9 Referências .....</b>	<b>26</b>
<b>3 ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Artigo original: Função Diastólica do VE na Presença da DMG .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2 Resumo.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3 Abstract.....</b>	<b>33</b>
<b>3.4 Artigo original: Função Diastólica do VE na Presença da DMG .....</b>	<b>38</b>
<b>3.5 Introdução.....</b>	<b>34</b>
<b>3.6 Método.....</b>	<b>35</b>
<b>3.7 Pacientes .....</b>	<b>35</b>
<b>3.8 Coleta de informações .....</b>	<b>35</b>
<b>3.9 Ecocardiografia.....</b>	<b>35</b>
<b>3.10 Análise estatística.....</b>	<b>37</b>
<b>3.11 Resultados.....</b>	<b>37</b>
<b>3.12 Dados clínicos e demográficos .....</b>	<b>37</b>
<b>3.13 Módulo M e bidimensional .....</b>	<b>38</b>
<b>3.14 Velocidade de fluxo transmitral e venoso pulmonar .....</b>	<b>40</b>
<b>3.15 Velocidade de doppler tissular .....</b>	<b>40</b>
<b>3.16 Avaliação qualitativa .....</b>	<b>43</b>
<b>3.17 Diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo .....</b>	<b>45</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>Apêndice A - Termo de Consentimento de Livre Esclarecido.....</b>	<b>54</b>
<b>Apêndice B - Instrumento de Coleta de Dados .....</b>	<b>56</b>
<b>Apêndice C - Declaração de Aprovação do Comitê de Ética .....</b>	<b>65</b>
<b>Apêndice D - Trabalho Publicado.....</b>	<b>56</b>
<b>Apêndice E - Trabalho publicado (original).....</b>	<b>79</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

Diabetes *Mellitus* (DM) corresponde a um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica, frequentemente associada com hipertensão arterial sistêmica e disfunção endotelial.<sup>1</sup>

Na última década, a DM tem se tornado um problema de saúde pública mundial, com um contingente de cerca de 17 milhões de diabéticos nos USA e 173 milhões no mundo. Estima-se que, em 2030, a população de diabéticos atinja 300 milhões de pacientes no mundo, impulsionada pelo aumento importante da obesidade, sedentarismo, urbanização e expectativa de vida da população.<sup>2,3</sup>

No Brasil, a prevalência de DM é de 6% a 7,6%, sendo maior em indivíduos idosos com mais de 70 anos, sedentários e com histórico familiar da doença, portadores de HAS, obesidade e dislipidemia.<sup>4-7</sup>

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, com 75% dos óbitos ocasionados por eventos cardiovasculares. A incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) nos pacientes com DM aumenta cerca de duas vezes para homens e cinco vezes para mulheres.<sup>8</sup>

A Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é definida como a intolerância a carboidrato, em vários graus de intensidade, iniciada ou primeiro diagnosticada na gestação.<sup>9</sup> A prevalência de DMG no Brasil é estimada de 2,4% a 7,2 %.<sup>10</sup> A DMG é um preditor para o desenvolvimento futuro de DM tipo II, com uma incidência cumulativa em cinco anos de 50%. Além disso, é também um preditor de síndrome metabólica, devendo ser considerada como um fator de risco cardiovascular.<sup>11</sup>

A cardiomiopatia (CMP) diabética é caracterizada como uma disfunção ventricular que ocorre em pacientes diabéticos independentemente da presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Doença Arterial Coronariana (DAC) ou qualquer outra doença cardíaca conhecida.<sup>12</sup> A fisiopatogenia da CMP diabética é multifatorial. Vários modelos têm sido propostos, sendo os mais estudados os distúrbios metabólicos, as mudanças na homeostase do íon cálcio, a disfunção autonômica, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-

aldosterona, as alterações na estrutura das proteínas, as doenças de pequenos vasos e a fibrose intersticial miocárdica.<sup>12,13</sup>

A disfunção diastólica apesar de ser um achado comum em pacientes diabéticos controlados, assintomáticos, com taxas de incidência variando de 47% a 75%, vem sendo considerada a primeira manifestação pré-clínica da CMP diabética.<sup>13</sup>

Estima-se que aproximadamente de 30% a 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam função sistólica preservada, sendo estes pacientes mais frequentemente idosos, mulheres, hipertensos, portadores de hipertrofia ventricular esquerda e diabéticos.<sup>14</sup>

A morbidade dos pacientes com ICC diastólica é bastante elevada, comparável aos de origem sistólica, ocasionada pela alta frequência de internações hospitalares e visitas domiciliares, com taxas de readmissão hospitalar de 50% em um ano.<sup>15</sup>

O diagnóstico diferencial entre a ICC de origem diastólica e sistólica é muito difícil de ser realizado, tendo como base apenas a história clínica, o exame físico, o eletrocardiograma e os raios X.<sup>15</sup>

O método considerado padrão ouro para o diagnóstico da disfunção diastólica é a análise do padrão de enchimento ventricular através da curva de pressão/volume do ventrículo esquerdo, obtida por cateterismo cardíaco. No entanto, o seu caráter invasivo torna esta modalidade inviável na prática clínica rotineira.<sup>16</sup>

A ecocardiografia, por ser um método de baixo custo e não invasivo, tornou-se o método padrão na quantificação da função diastólica do VE, utilizando técnicas de avaliação por módulo M, bidimensional e doppler.<sup>17</sup>

Nesta dissertação de defesa de mestrado, serão apresentados dois artigos para serem enviados para revistas especializadas. O primeiro trata de uma revisão bibliográfica da literatura mundial sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes *mellitus*, redigida conforme as regras de publicação da Revista Brasileira de Anestesiologia (RBA); o segundo é um artigo original, tipo série de casos, confeccionado conforme as regras de publicação dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC), visando a identificar as possíveis alterações cardíacas incipientes da CMP diabética, avaliando a função diastólica do VE em pacientes com DMG.

## 1.1 Referências

- 1 RUDGE, Marilza Vieira Cunha; VASCONCELLOS, Marcus José do Amaral. **Diabetes e hipertensão na gravidez**: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO, 2004. 99 p.
- 2 HOWARD, Barbara V.; RODRIGUEZ, Beatriz L.; BENNETT, Peter H.; HARRIS, Maureen I.; HAMMAN, Richard; KULLER, Lewis H. et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology. **Circulation**, v.105, n.18, p.132-137, 2002.
- 3 WILD, Sara; ROGLIC, Gojka; GREEN, Anders; SICREE, Richard; KING, Hilary. Global prevalence of diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, 27, p.1047-1053, 2004.
- 4 COSTA, Juvenal Soares Dias da; OLINDO, Maria Teresa Anselmo; ASSUNÇÃO, Maria Cecília Formoso; GIGANTE, Denise Petrucci, MACEDO, Silvia; MENEZES, Ana Maria Baptista. Prevalência de diabetes *mellitus* em Pelotas, RS: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.3, p.542-545, 2006.
- 5 TORQUATO, Maria Teresa da Costa Gonçalves; MONTENEGRO JÚNIOR Renan Magalhães; VIANA, Luís Atílio Losi; SOUZA, Rui Augusto Hudari Gonçalves de; LANNA, Carla Márcia Moreira; LUCAS, Júlio César Batista; BIDURIN, Cláudio; FOSS, Milton César. Prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.121, n.6, p. 224-230, 2003.
- 6 SOUZA, Luíz José de; CHALITA, Félix Elias Barros; REIS, Aldo Franklin Ferreira; TEIXEIRA, Cláudio Luíz; GICOVATI NETO, CLÁUDIO; BASTOS, Diogo Assed. et al. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores de risco em Campos de Goytacazes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Rio de Janeiro, v.47, n.1, p.69-74, 2003.
- 7 MALERBI, Domingos A.; FRANCO, Laercio J. Multicenter study of the prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, n.11, p.1509-1516, 1992.
- 8 FREIRE, Cláudia Maria V.; MOURA, Ana Luiza M. T.; BARBOSA, Márcia de Melo; MACHADO, Lucas José de C.; NOGUEIRA, AneIise Impeliziere, OLIVEIRA JÚNIOR, Antônio Ribeiro. Left ventricle diastolic dysfuntion in diabetes: an update. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v.51, n. 2, p.168-175, 2007.
- 9 HYER, S. L.; SHEHATA, H. A. Gestational diabetes *mellitus*. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v.15, n.6, p.368-374, 2005.
- 10 ANGELUCCI, Adriana Perez. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD, 2008. P.62-71.

- 11 FREIRE, Cláudia Maria Vilas, NUNES, Maria do Carmo Pereira; BARBOSA, Márcia Melo; LONGO, Junia Ribeiro de Oliveira; NOGUEIRA, Anelise Impelizieri; DINIZ, Silvana Santos Assreuy. et al. Gestational Diabetes: a Condition of Early Diastolic Anormalities in Young Women. **Journal of American Society of Echocardiography**, v.19, n. 10, p.1251-1256, 2006.
- 12 BOUDINA, Sihem; ABEL, Dale. Diabetic cardiomyopathy revisited. **Circulation**, 115, p.3213-3223, 2007.
- 13 FANG, ZHI YOU; PRINS, Johannes B., MARWICK, Thomas H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanism, and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, U.S.A, v.25, n.4, p.543-567, 2004.
- 14 ZILE, Michael R.; BAICU, Catalin F.; GAASH, William H. Diastolic heart failure – Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. **N Engl J Med**, 350, p.1953-59, 2004.
- 15 ZILE, Michael R.; BRUTSAERT, Dirk L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. **Circulation**, 105, p.1387-1393, 2002.
- 16 VASAN, Ramachandran S.; LEVY, Daniel. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. **Circulation**, 101, p.2118-2121, 2000.
- 17 PERSSON, Hans; LÖNN, Eva; EDNER, Magnus; BARUSH, Laurence; LANG, Chim C.; MORTON, John J. et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. **JACC**, v.49, n.6, p.687-694, 2007.
- 18 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6022**: informação e documentação: artigo em publicação periódica científica impressa: apresentação. Rio de Janeiro, 2003. 5 p.
- 19 \_\_\_\_\_. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro: 2002. 4 p.
- 20 \_\_\_\_\_. **NBR 6024**: informação e documentação: numeração progressiva das seções de um documento escrito: apresentação. 2003. 3 p.
- 21 \_\_\_\_\_. **NBR 6028**: informação e documentação: resumo: apresentação. 2003. 2 p.
- 22 \_\_\_\_\_. **NBR 10520**: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. 2002. 7 p.

## 2 ARTIGO DE REVISÃO: Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo na Presença da Diabetes Mellitus Gestacional

### 2.1 Resumo e abstract

**Henrique Dória de Vasconcellos, TSA<sup>1</sup>; Edgar Guimarães Victor<sup>2</sup>**

#### Resumo

**Justificativa:** A Diabetes *Mellitus* (DM) se constitui como um problema de saúde pública mundial, acarretando complicações cardiovasculares e disfunção ventricular esquerda. A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é considerada a primeira manifestação pré-clínica da cardiomiopatia diabética, sendo o seu diagnóstico difícil de ser realizado, baseando-se apenas na história, no exame físico, no eletrocardiograma e nos raios X de tórax. A ecodopplercardiografia e a dosagem de peptídeo natriurético cerebral são métodos auxiliares utilizados para a realização deste diagnóstico.

**Objetivo:** Considerando que o ato anestésico deve ser realizado com a maior segurança possível e que o conhecimento por parte do anestesiologista da fisiopatogenia e do diagnóstico da cardiomiopatia diabética nas pacientes com diabetes *mellitus* gestacional aumentaria a qualidade da assistência pré, intra e pós-operatória, este trabalho teve como objetivo analisar as evidências na literatura que possam nortear a prática clínica.

**Conteúdo:** O artigo apresenta a incidência, prevalência e protocolos de diagnóstico da diabetes *mellitus* gestacional; a incidência e prevalência da diabetes *mellitus*; a fisiopatogenia da cardiomiopatia diabética e as principais ferramentas utilizadas para o diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

**Conclusões:** Importância da cardiomiopatia diabética na etiologia da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e da insuficiência cardíaca diastólica no paciente diabético; e utilização da diabetes *mellitus* gestacional como um modelo de investigação das alterações incipientes.

**Palavras-chaves:** Cardiomiopatia; Diabetes; Diástole; Doppler; Peptídeo Natriurético Cerebral; Diabetes *Mellitus* Gestacional.

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is recognized as a public health problem worldwide, leading cardiovascular complications and left ventricular dysfunction. The left ventricular diastolic dysfunction is considered the first pre-clinical manifestation of diabetic cardiomyopathy, and its difficult to make a correct diagnosis only based on clinical history, physical examination, electrocardiogram and chest X-ray. The echodopplercardiography and determination of brain natriuretic peptide are accepted as auxiliary methods to perform the diagnosis.

**Objective:** whereas the anesthesia should be performed with the highest security level and that the knowledge by the anesthesiologist in pathophysiology and diagnosis of diabetic cardiomyopathy in patients with gestational diabetes mellitus increase the quality of pre, intra and post-operative periods, aimed this work to examine the evidence in the literature directed to guide clinical practice.

**Contents:** The article presents the incidence, prevalence and protocols for the diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, the incidence and prevalence of diabetes mellitus, the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy and the major tools used for the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction.

**Conclusions:** The importance of diabetic cardiomyopathy in the etiology of left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure in diabetic patients and the use of gestational diabetes mellitus as a model for investigation of incipient change.

**Keywords:** Cardiomyopathy; Diabetes; Diastole; Doppler; Brain natriuretic peptide; Gestational Diabetes Mellitus

- 1- Anestesiologista e cardiologista, professor da Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univaf.
- 2- Cardiologista e professor visitante do Programa de Pós Graduação em Saúde do CCS, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr Henrique Dória de Vasconcellos

Av. Cardoso de Sá, 125, apto 902, Orla II, Petrolina, PE, CEP 56308-155.

e-mail: [henriquedoria@globo.com](mailto:henriquedoria@globo.com)

## 2.2 Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) corresponde a um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e disfunção endotelial. Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento da DM, desde a destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas até anormalidades que resultam em resistência à ação da insulina. A base fisiopatológica é a ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo, resultante da secreção inadequada e/ou diminuição da resposta dos tecidos à insulina.<sup>1</sup>

Na última década, a DM tem surgido como um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se um contingente de cerca de 17 milhões de diabéticos nos Estados Unidos e 173 milhões no mundo. Esta prevalência tem aumentado drasticamente nos últimos anos e tal tendência tem sido atribuída ao grande aumento da obesidade, sedentarismo, urbanização e expectativa de vida da população, com uma projeção de atingir 300 milhões de pacientes no mundo em 2030.<sup>2,3</sup>

No Brasil, encontramos poucos estudos populacionais direcionados para determinar a incidência e prevalência da DM. Apesar desta limitação, estima-se que seja comparável com a encontrada nos Estados Unidos e na Europa, variando de 6% a 7,6% e sendo maior em indivíduos sedentários, com mais de 70 anos e histórico familiar da doença, além de portadores de HAS, obesidade e dislipidemia.<sup>4-7</sup>

As complicações crônicas da DM decorrem das alterações micro e macrovasculares, que levam à disfunção, dano ou falência de vários órgãos-alvo, tais como rim, retina, nervos periféricos, sistema nervoso autonômico e sistema cardiovascular. Como

consequência, esses pacientes evoluem frequentemente para cegueira, insuficiência renal, amputações, disfunção sexual, infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais.<sup>8</sup>

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, com 75% dos óbitos ocasionados por eventos cardiovasculares. Nesses pacientes, há um aumento da incidência de cardiopatia isquêmica e de cardiomiopatia, as quais podem levar à Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). O estudo Franmingham demonstrou o grande aumento da incidência de ICC em pacientes diabéticos, um risco para homens em duas vezes e para mulheres em cinco vezes. Vários outros estudos - Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) e Cardiovascular Health Study (CHS) - também identificaram a diabetes como um fator de risco isolado para o desenvolvimento de ICC.<sup>9</sup>

### **2.3 Metodologia**

Realizou-se uma busca nas bases de dados eletrônicas Lilacs, Medline, Cochrane e Scielo, considerando o período de 2000 até março de 2009. Os seguintes descritores foram utilizados: cardiomiopatia, diabetes, diástole, doppler, peptídeo natriurético cerebral e diabetes *mellitus* gestacional. Além disso, as referências dos artigos encontrados também foram revisadas.

### **2.4 Diabetes mellitus gestacional**

A gestação testa a reserva pancreática materna e deve ser considerada fator de risco para a DM. Em condições normais, estabelece-se no terceiro trimestre um quadro de resistência à insulina, com uma consequente hiperinsulinemia. As gestantes que não possuem uma reserva adequada das células β pancreáticas para aumentar a produção de insulina desenvolvem a

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Portanto, a DMG é definida como uma intolerância a carboidrato, em vários graus de intensidade, iniciada ou primeiro diagnosticada na gestação. O quadro de intolerância deve regredir pouco tempo após o parto, afastando assim o diagnóstico de DM tipo 2 pré-gestacional não realizado anteriormente.<sup>10-16</sup>

São fatores de risco para o desenvolvimento de DMG: idade acima de 25 anos, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, histórico de diabetes em parentes de 1º grau, baixa estatura, deposição central excessiva de gordura corporal, crescimento fetal excessivo, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, polidrâmnio, antecedentes de morte fetal ou neonatal de macrossomia ou DMG.<sup>17-21</sup>

O diagnóstico de DMG é realizado em duas etapas: a primeira é feita através do rastreamento e, a segunda, por confirmação diagnóstica dos casos de rastreamento positivo. Em relação ao rastreamento, existem controvérsias no protocolo a ser utilizado. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), juntamente com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), recomenda o rastreamento em todas as gestantes, a partir da 20ª semana de gestação, com a realização da glicemia em jejum e o ponto de corte maior ou igual a 85g/dl. Por outro lado, a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que o rastreamento seja realizado com todas as gestantes entre a 24ª e a 28ª semana, através da medida de glicose plasmática, uma hora após uma sobrecarga com 50 gramas de glicose e o ponto de corte maior ou igual a 140mg/dl. Caso o rastreamento seja positivo, realiza-se um teste diagnóstico recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), consistindo em uma nova dosagem plasmática de glicose no tempo zero e, duas horas após, uma sobrecarga com 75 gramas de glicose anidra, tendo como valores para diagnóstico os parâmetros maior ou igual a 110mg/dl e maior ou igual a 140mg/dl, respectivamente.<sup>12,22-24</sup>

A prevalência de DMG é de 2% a 9%, variando de acordo com a população estudada e os critérios utilizados.<sup>13-24</sup> No Brasil, estima-se sua prevalência de 2,4% a 7,2%.<sup>11,12</sup>

A DMG é um preditor de desenvolvimento no futuro de DM tipo II, com uma incidência cumulativa de 50% em cinco anos. Também é um preditor de síndrome metabólica, devendo ser considerada um fator de risco cardiovascular na vida futura.<sup>25</sup>

## 2.5 Cardiomiopatia diabética

Inúmeras evidências têm surgido a partir de estudos clínicos e experimentais em animais e humanos, indicando que a DM acarretaria alterações da estrutura e da função cardíaca, na ausência da Doença Arterial Coronariana (DAC) e da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), uma condição chamada de CMP diabética. Este termo foi primeiramente introduzido na literatura há cerca de 30 anos por Rubler et al,<sup>26</sup> que descreveram quatro casos de pacientes diabéticas com ICC e artérias coronarianas normais. A partir de então, a CMP diabética ficou caracterizada como uma disfunção ventricular que ocorre em pacientes diabéticas independentemente da presença de HAS, DAC ou qualquer outra doença cardíaca conhecida.<sup>27</sup>

A fisiopatogênese da CMP diabética é multifatorial. Vários modelos têm sido propostos, sendo mais estudados os distúrbios metabólicos, as mudanças na homeostase do íon cálcio, a disfunção autonômica, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, as alterações na estrutura das proteínas, as doenças de pequenos vasos e a fibrose intersticial miocárdica.<sup>28-31</sup>

Os distúrbios metabólicos característicos da diabetes *mellitus* são hiperlipidemia (aumento dos ácidos graxos livres e triglicerídeos), hiperinsulinemia nas fases mais precoces e, após a falência das células β pancreáticas, hiperglicemias. O aumento sérico de lípides, insulina e glicose

acarreta alterações na ativação de fatores de transcrição celular dos miócitos cardíacos, que resultam em modificações na expressão gênica e na utilização miocárdica de substratos, levando à hipertrofia miocárdica, à disfunção endotelial e ao aumento da rigidez miocárdica.<sup>30</sup>

Em condições fisiológicas, a principal fonte energética cardíaca provém dos ácidos graxos livres, correspondendo a cerca de 70% da adenosina trifosfato produzida aerobicamente. Na vigência de DM, há uma supressão da utilização da glicose e um excesso de uso dos ácidos graxos, acarretando um acúmulo de lípides intracelular, que tem um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina e na disfunção contrátil cardíaca ocasionada pela lipotoxicidade. Além disso, a hiperinsulinemia secundária acarretaria um estímulo à hipertrofia miocárdica.<sup>30</sup>

Tendo como base as alterações fisiopatológicas encontradas, a CMP diabética pode ser classificada em três estágios: o primeiro, ou inicial, consiste em uma hiperglicemias associada a aumento de ácidos graxos livres, deficiência de carnitina, mudança na hemostasia do cálcio e resistência à insulina. Não há mudanças significativas na estrutura miocárdica; no segundo estágio, ou intermediário, devido a defeitos no transporte de cálcio e no metabolismo dos ácidos graxos, encontram-se apoptose e necrose dos miócitos, evoluindo para fibrose miocárdica. Há alterações estruturais evidenciadas pelo aumento da espessura miocárdica e da massa e pela dimensão do ventrículo esquerdo; no terceiro estágio, ou final, há uma fibrose miocárdica generalizada, potencializada por alterações da microcirculação. A HAS e a DAC geralmente se associam a essa fase evolutiva da doença.<sup>27-29</sup>

A disfunção diastólica, apesar de ser comum em pacientes diabéticos controlados assintomáticos, com taxas de incidência variando de 47% a 75%, vem sendo considerada a primeira manifestação pré-clínica da CMP diabética.<sup>21-24</sup> Estima-se um tempo médio de quatro anos entre o diagnóstico de DM e o início da disfunção diastólica.<sup>33,34</sup>

## 2.6 Disfunção diastólica

A diástole pode ser definida clinicamente como o intervalo entre o fechamento da valva aórtica e o fechamento da valva mitral. O período de contração isovolumétrica, que compreende o tempo entre o fechamento da valva mitral e a abertura da valva aórtica, é tipicamente considerado parte da sístole.<sup>35</sup>

Didaticamente a diástole é dividida em quatro fases ou períodos: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, diástase ou enchimento lento, e contração atrial. No relaxamento isovolumétrico, a pressão ventricular esquerda cai rapidamente após o fechamento da valva aórtica, tendo nesta fase um alto consumo energético. Quando a pressão do ventrículo esquerdo cai abaixo da pressão atrial, a valva mitral abre, permitindo uma rápida entrada de fluxo sanguíneo do átrio para o ventrículo, constituindo o enchimento rápido. A taxa e o tempo deste fluxo são determinados pela diferença de pressão entre as câmaras, bem como pelo relaxamento e pela complacência ventricular. À medida que ocorre o enchimento ventricular, as pressões tendem a se equalizar e quase não há passagem de sangue entre o átrio e ventrículo. É a chamada diástase. Após esta fase, ocorre a contração atrial, que novamente eleva a pressão atrial acima da ventricular, constituindo a segunda onda de enchimento com cerca de 20% do volume total ventricular.<sup>35,36</sup>

Levando em consideração esses mecanismos fisiológicos envolvidos na diástole, é possível conceituar a disfunção diastólica como sendo qualquer anormalidade que determine alterações no relaxamento, no enchimento, na distensibilidade e na contração atrial, resultando em pressões de enchimento elevadas, visando a atingir um volume ventricular adequado.<sup>37</sup>

A insuficiência cardíaca é definida como uma síndrome clínica decorrente da disfunção do coração, incapaz de suprir as necessidades metabólicas teciduais de maneira adequada ou só conseguindo após uma elevação das pressões de enchimento ventricular e atrial. Geralmente é decorrente de alterações na contratilidade miocárdica, mas em alguns pacientes está presente mesmo com a função ventricular sistólica preservada.<sup>38</sup>

O diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica, segundo a American Heart Association (AHA) e o American College of Cardiology (ACC), baseia-se na presença de sinais e sintomas de ICC (intolerância ao esforço, dispneia e fadiga; retenção de fluidos), associados à fração de ejeção ventricular esquerda normal e à ausência de patologias valvares ao ecocardiograma.<sup>39</sup> O

Grupo de Estudo Europeu sobre disfunção diastólica determina que, além dos critérios utilizados pela AHA/ACC, ocorra alteração no relaxamento, fluxo ou distensibilidade ventricular.<sup>40</sup> Vasan et al estabelecem como critério definitivo para ICC diastólica a presença de fração de ejeção maior que 50%, dentro de 72 horas do início dos sinais e sintomas de ICC, e a evidência de disfunção diastólica por monitorização invasiva através de cateterismo cardíaco.<sup>41</sup>

Devem-se afastar outras causas que podem mimetizar o diagnóstico de ICC diastólica, tais como doença valvular primária, pericardite constrictiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar primária e ICC de alto débito (anemia, tireotoxicose e fístulas arteriovenosas).<sup>39</sup>

Estima-se que aproximadamente de 30% a 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam função sistólica preservada, sendo esses pacientes mais frequentemente idosos, mulheres, hipertensos, portadores de hipertrofia ventricular esquerda e diabéticos.<sup>42-46</sup>

A morbidade dos pacientes com ICC diastólica é bastante elevada, comparável ao que acontece na origem sistólica, ocasionada pela alta frequência de internações hospitalares e visitas domiciliares, com taxas de readmissão hospitalar de 50% em um ano.<sup>47</sup>

## **2.7 Avaliação da disfunção diastólica**

O diagnóstico diferencial entre a ICC de origem diastólica e sistólica é muito difícil de ser realizado, tendo como base apenas a história clínica, o exame físico, o eletrocardiograma e os raios X.<sup>47</sup>

O método considerado ideal para o diagnóstico da disfunção diastólica é a análise do padrão de enchimento ventricular através da curva de pressão/volume do ventrículo esquerdo, obtida por cateterismo cardíaco. No entanto, o seu caráter invasivo torna esta modalidade inviável na prática clínica rotineira.<sup>41,48</sup>

A ecocardiografia vem preencher essa lacuna, tornando-se o método padrão na quantificação não invasiva da função diastólica do VE, utilizando métodos de avaliação por módulo M, bidimensional e doppler.<sup>48</sup>

A avaliação por módulo M simples tem pouco valor na prática, consistindo na análise da movimentação do anel mitral até o ápice ventricular. A presença de uma saliência no fechamento

da válvula mitral seria indício de pressão diastólica elevada, no entanto sem nenhum poder de avaliação quantitativa.<sup>36</sup>

A ECO bidimensional é um excelente método para a detecção de todas as formas de cardiopatias anatômicas. A combinação de hipertrofia ventricular, dilatação do átrio esquerdo e ausência de valvulopatia mitral é um forte indicativo de pressão diastólica de VE elevada e disfunção ventricular esquerda.<sup>36</sup> O volume do AE tem sido considerado uma variável sensível e independente, expressando a severidade da disfunção diastólica.<sup>49,50</sup>

O doppler do fluxo através da valva mitral é o método mais utilizado na avaliação diastólica do VE. O modelo de fluxo normal consiste em um curto intervalo de tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral, que corresponde ao Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (Triv). Imediatamente após a abertura da valva mitral, há uma rápida aceleração do sangue do AE para o VE, correspondendo a pico de fluxo precoce (onda E). Após essa máxima velocidade, o fluxo cai rapidamente até quase atingir zero, correspondendo ao Tempo de Desaceleração (TD). Com a contração atrial, há um segundo pico de menor amplitude de enchimento do VE (onda A).<sup>36</sup>

A consolidada classificação proposta por Nishimura et al<sup>51</sup>, referendada pelo consenso canadense, divide a disfunção diastólica em quatro graus ou padrões: Grau I ou padrão de alteração de relaxamento, Grau II ou padrão pseudonormal, Grau III ou padrão restritivo reversível e Grau IV ou padrão restritivo irreversível.<sup>52</sup> No Grau I, há inversão dos fluxos ( $E/A < 1$ ), aumento do Triv e do TD, correspondendo a um mínimo aumento nas pressões de enchimento. No Grau II, há uma pseudonormalização dos parâmetros do doppler ocasionada pelo aumento moderado da pressão do AE. Nos graus III e IV, devido à diminuição importante na complacência ventricular gerando altas pressões com mínimos volumes de enchimento, há aumento na relação das ondas de fluxo ( $E/A > 2$ ) e diminuição do Triv e TD. No entanto, essa avaliação do fluxo da via de entrada possui algumas limitações e pode estar prejudicada pelas modificações decorrentes de variações na pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e complacência de paredes e câmaras.<sup>53</sup>

A análise de outras variáveis do doppler como fluxo de veia pulmonar e velocidade de propagação do fluxo da via de entrada do VE pelo módulo M colorido pode auxiliar no diagnóstico do grau de disfunção diastólica.<sup>53</sup>

O doppler tecidual estuda sinais de alta amplitude e baixa velocidade derivados do miocárdio, demonstrando assim ser um excelente índice para análise segmentar da função sistólica e da função diastólica, o que poderá auxiliar no diagnóstico diferencial do padrão normal e pseudonormal, além de estimar as pressões intracavitárias derivadas de índices com a razão E/E'.<sup>54-59</sup> O doppler tecidual medindo as velocidades das paredes miocárdicas sem sofrer alterações da pré-carga, da frequência cardíaca ou da contração atrial, constitui-se em um excelente avaliador das intervenções sobre o relaxamento do VE, independentemente da pressão do AE.<sup>55</sup>

O peptídeo natriurético humano tipo B (BNP) é um neuro-hormônio cardíaco produzido predominantemente no miocárdio ventricular, em resposta a sobrecargas de pressão e volume, sob a forma de um aminoácido precursor de 108 peptídeos (proBNP), sendo posteriormente clivado em dois subtipos: BNP C-terminal, contendo 32 peptídeos fisiologicamente ativos e com vida curta de 20 minutos; e proBNP N-terminal, contendo 76 peptídeos biologicamente inativos e com vida mais prolongada de 60 a 120 minutos.<sup>59,60</sup>

Pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica apresentam elevação nos níveis sanguíneos de BNP, sendo isto um indicador diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca.<sup>62-64</sup> Níveis de BNP <100pg/ml praticamente afastam o diagnóstico de ICC; por outro lado, níveis > 400pg/ml constituem um bom indicador da doença.<sup>65</sup>

A inclusão do BNP no processo de decisão clínica para diagnóstico de dispneia aguda em idosos na sala de emergência tem-se mostrado vantajosa economicamente e capaz de melhorar a qualidade do tratamento no contexto emergencial e hospitalar.<sup>66,67</sup> No entanto, as dosagens do BNP não representam valores independentes, além do que há uma curva de aprendizado associada ao seu uso, podendo seus números permanecerem inalterados em situações de aumento mínimo ou insignificante da pressão diastólica do VE.<sup>68</sup>

## 2.8 Conclusões

Esta revisão enfatiza a importância da CMP diabética na etiologia da disfunção diastólica do VE e da ICC diastólica no paciente diabético, colocando a DMG como modelo de investigação das alterações incipientes e descrevendo os principais métodos diagnósticos utilizados para a avaliação.

Novos estudos devem ser direcionados para a investigação de técnicas de diagnóstico da disfunção diastólica do VE nas CMP incipientes, bem como para uma melhor avaliação da relação custo-benefício das técnicas atuais.

## 2.9 Referências

- 1 RUDGE, Marilza Vieira Cunha; VASCONCELLOS, Marcus José do Amaral. **Diabetes e hipertensão na gravidez**: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO, 2004. 99 p.
- 2 HOWARD, Barbara V.; RODRIGUES, Beatriz L.; BENNETT, Peter H.; HARRIS, Maureen I.; HAMMAN, Richard; KULLER, Lewis H. et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology. **Circulation**, v.105, n.18, p. 132-137, 2002.
- 3 WILD, Sara; ROGLIC, Gojka; GREEN, Anders; SICREE, Richard; KING, Hilary. Global prevalence of diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v.27, n.5, p.1047-1053, 2004.
- 4 COSTA, Juvenal Soares Dias da; OLINDO, Maria Teresa Anselmo; ASSUNÇÃO, Maria Cecília Formoso; GIGANTE, Denise Petrucci, MACEDO, Silvia; MENEZES, Ana Maria Baptista. Prevalência de diabetes *mellitus* em Pelotas, RS: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.3, p.542-545, 2006.
- 5 TORQUATO, Maria Teresa da Costa Gonçalves; MONTENEGRO JÚNIOR, Renan Magalhães; VIANA, Luís Atílio Losi; SOUZA, Rui Augusto Hudari Gonçalves de; LANNA, Carla Márcia Moreira; LUCAS, Júlio César Batista; BIDURIN, Cláudio; FOSS, Milton César. Prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.121, n.6, p. 224-230, 2003.
- 6 SOUZA, Luiz José de; CHALITA, Félix Elias Barros; REIS, Aldo Franklin Ferreira; TEIXEIRA, Cláudio Luiz; GICOVATI NETO, CLÁUDIO; BASTOS, Diogo Assed. et al. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores de risco em Campos de Goytacazes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Rio de Janeiro, v.47, n.1, p.69-74, 2003.
- 7 MALERBI, Domingos A.; FRANCO, Laercio J. Multicenter study of the prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, n.11, p.1509-1516, 1992.
- 8 Autor. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. **Diagraphic**, Rio de Janeiro, 2003.
- 9 FREIRE, Cláudia Maria V.; MOURA, Ana Luiza M. T.; BARBOSA, Márcia de Melo; MACHADO, Lucas José de C.; NOGUEIRA, AneLise Impeliziere, OLIVEIRA JÚNIOR, Antônio Ribeiro. Left ventricle diastolic dysfunction in diabetes: an update **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v.51, n. 2, p.168-175, 2007.

- 10 HYER, S. L.; SHEHATA, H. A. Gestational diabetes *mellitus*. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v.15, n.6, p.368-374, 2005.
- 11 Atualização Brasileira sobre Diabetes/Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro. Diagraphic, 2005.
- 12 ANGELUCCI, Adriana Perez. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: SBD, 2008. P.62-71.
- 13 REECE, E. Albert; LEGUIZAMON, Gustavo; WIZNITZER, Arnon. Gestational Diabetes: the need for a common ground. **The Lancet**, v.373, n.9677, p.1789-1797, 2009.
- 14 LANGER, Oded; YOGEV, Yariv; MOST, Orti; XENAKIS, Elli M. J. Gestational diabetes: the consequences of not treating. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.192, n.4, p.989-97, 2005.
- 15 KJOS, Siri L., BUCHANAN, Thomas A. Current Concepts: Gestational Diabetes Mellitus. **N Engl J Med**, v.341, n.23, p.1749-1756, 1999.
- 16 BO, S.; VALPREDA, S.; MENATO, G.; BARDELLI, C.; BOTTO, C.; GAMBINO, R. et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? **Atherosclerosis**, : 194(2):72-79, 2007.
- 17 NOUSSITOUP, P.; MONBARON, D.; VIAL, J.; GAILLARD, R. C.; RUIZ J. Gestational diabetes *mellitus* and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. **Diabetes & Metabolism**, v.31, n.4, p.361-369, 2005.
- 18 WALKINSSHAW, S. A. Gestational Diabetes Mellitus. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v.12, p.346-353, 2006.
- 19 XIONG, X.; SAUNDERS, L. D.; WANG F. L.; DEMIANCZUK, N. N. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v.75, n.3, p.221-228, 2001.
- 20 HOON, Lee ; JANG, Hak C.; PARK, Hae K.; CHO. Nan H. Early manifestation of cardiovascular disease risk factors in offspring of mothers with previous history of gestational diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.78, n.2, p.238-245, 2007.
- 21 SESHIAH, V.; BALAGI, V.; BALAGI, Madhuri S.; PANEERSELVAM, A.; ARTHI, T.; THAMIZHARASI, M.; DATTA, Manjula. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.77, n.3, p.482-484, 2007.
- 22 SCHMIDT, Maria I.; DUNCAN, Bruce B.; REICHELT, Angela J.; BRANCHTEIN, Leandro; MATOS, Maria C.; COSTA e FORTI, Adriana. et al. Gestational Diabetes Mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. **Diabetes Care**, v.24, n.7, p.1151-1155, 2001.

- 23 CROWTHER, Caroline A.; HILLER, Janet E.; MOSS, John R.; McPhee, Andrew J.; JEFFRIES, William S. et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. **N Engl J Med**, n.352, p.2477-2486, 2005.
- 24 FREIRE, Cláudia Maria Vilas; NUNES, Maria do Carmo Pereira; BARBOSA, Márcia Melo; LONGO, Junia Ribeiro de Oliveira; NOGUEIRA, Anelise Impeliziere; DINIZ, Silvana Santos Assreuy. et al. Gestational Diabetes A condition of Early Diastolic Anormalities in Young Women. **Journal of American Society of Echocardiography**, v.19, n.10, p.1251-1256, 2006.
- 25 RUBLER, Shirley; DLUGASH, Joel, YUCEOGLU, Yusuf Ziya; KUMRAL, Tarik; BRANWOOD, Arthur Witley; GRISHMAN, Arthur. New type of cardiomyopathy associated with diabetes glomeruloesclerosis. **Am J Cardiol**, v.30, n.6, p.595-602, 1972.
- 26 BOUDINA, S, ABEL, D. Diabetic cardiomyopathy revisited. **Circulation**, n.115, p.3213-3223, 2007.
- 27 ZY, Fang; PRINS, J. B.; MARWICK, T. H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanism, and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, v. 25, n.4, p.543-567, 2004.
- 28 OKOSHI, Katashi; GUIMARÃES, Juliano F. Campos; MUZIO, Bruno Paulino di; FERNANDES, Ana Angélica H.; OKOSHI, Marina Politi. Miocardiopatia Diabética. Arq Bras Endocrinol Metab, v.51, n.2, p.160-167, 2007.
- 29 ASGHAR, Omar; AL-SUNNI, Ahmed; KHAVANDI, Kaivan; KHAVANDI, Ali; WITHERS, Sarah; GREENSTEIN, Adam. et al. Diabetic cardiomyopathy. **Clinical Science**, n.116, p. 741-760, 2009.
- 30 ZILE, Michael R.; BRUTSAERT, Dirk L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. **Circulation**, 105, p.1503-1508, 2002.
- 31 ZALBAGOITIA, Miguel; ISMAEIL, Magdy F.; ANDERSON, Lori; MAKLADY, Fathi A. Prevalence of diastolic ventricular dysfunction in normotensive asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. **Am J Cardiol**, v.87, n.2, p.320-323, 2001.
- 32 FROM, Aaron M.; SCOTT, Christopher G.; CHEN, Horng H. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. **Am J Cardiol**, v.103, n.10, p.1463-1466, 2009.
- 33 BOYER JK, THANIGARAJ S, SCHEHTMAN KB, PERES JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. **Am J Cardiol**, v.93, n.7, p.870-875, 2004.
- 34 OTTO, Catherine M. **Textbook of Clinical Echocardiography**. 3.ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.
- 35 FEGENBAUM, H.; ARMSTRONG, W. F.; RYAN, T. Fegenbaum's echocardiography. 6.ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

- 36 OMMEN, S. R.; NISHIMURA, R. A. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography: update. **Heart**, v.89, n.III, Suppl. 3iii, p.18-23, 2003.
- 37 LIBBY, P.; BONOW, R.; ZIPES, D. et al. Braunwald's Heart Disease. 8.ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
- 38 HUNT, Sharon Ann; ABRAHAM, William T.; CHIN, Marshall H.; FELDMAN, Arthur M.; FRANCIS, Gary S.; GANIATS, Theodore G. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult - A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v.46, n.6, p.1116-1146, 2005.
- 39 EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE. How to diagnose diastolic heart failure. **Eur Heart J**, n.19, p.990-1003, 1998.
- 40 VASAN, Ramachandran S.; LEVY, Daniel. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. **Circulation**, n.101, p.2118-2121, 2000.
- 41 KASS, David A.; BRONZWAER, Jean G. F.; PAULUS, Walter J. What mechanisms underline diastolic dysfunction in heart failure? **Circulation Research**, n.94, p.1533-1542, 2004.
- 42 ZILE, Michael R.; BAICU, Catalin F.; GAASH, William H. Diastolic heart failure – Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. **N Engl J Med**, n.350, p.1953-59, 2004.
- 43 AURIGEMMA, Gerard; GAASCH, William H. Diastolic heart failure. **N Engl J Med**, n.351, p.1097-105, 2004.
- 44 FISHER, M; BAESSLER, A.; HENSE, H. W.; HENSTENBERG, C.; MUSCHOLL, M.; HOLMER, S. et .l. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. **Eur Heart J**, n.24, p.320-328, 2003.
- 45 REDFIELD, M. M. Understanding “diastolic”heart failure. **N Engl J Med**, v.350, n.19, p.1930-1931, 2004.
- 46 ZILE, Michael R.; BRUTSAERT, Dirk L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. **Circulation**, n.105, p.1387-1393, 2002.
- 47 PERSSON, Hans; LONN, Eva; EDNER, Magnus; BARUSH, Lawrence; LANG, Chim C.; MORTON, John J. et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. **JACC**, v.49, n.6, p.687-694, 2007.
- 48 SOUSA, Antônio Carlos Sobral. Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.87, n.3, p.e27-e33, 2006.
- 49 TSANG, Teresa S. M.; BARNES, Marion E.; GERSH, Bernard J.; BAILEY, Kent R.; SEWARD, James B. Left atrial volume as morphophysiologic expression of left ventricular

- diastolic dysfunction an relation to cardiovascular risk burden. **Am J Cardiol**, v.90, n.12, p.1284-1289, 2002.
- 50 NISHIMURA, Rick A.; ABEL, Martin D.; HATLE, Liv K.; TAIK, A. Jamil. Assessment of the diastolic function of the heart: background and current application of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. **Mayo clinic Proc**, v.64, n.2, p.977-90, 1989.
- 51 RAKOWSKI, Harry; APPLETON, Christopher; KWAN-LEUNG, Chang; DUMESNIL, Jean G.; HONOS, George; JUE, John. et al. Canadian consensus recommendation for measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v.9, n.5, p.736-760, 1996.
- 52 PARRO JÚNIOR, Adelino; PAULITSCH, Felipe S.; BETTING, Paulo Gomes G.; TOZZI, Evandro Alencar; PADILHA, Alex Dias F. M.; CHERUBINI, Maria L.C.; MIOLA, Luciano. Detecção ecocardiográfica da disfunção diastólica em pacientes com função sistólica preservada: novas ferramentas para avaliação do padrão pseudonormal. **Rev Bras Ecocardiogr**, v.21, n.3, p.20-28, 2008.
- 53 DANZMANN, Luíz Cláudio; FREITAS, Valéria Centeno de; ARAÚJO, Luíz Felipe Lopez; TORRES, Marcos Antônio Rodrigues. Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo em hipertensos sob variações hemodinâmicas provocadas: estudo comparativo entre Doppler transmitral e tissular. **Arq Bras Cardiol**, v.87, n.2, p.121-127, 2006.
- 54 NASCIMENTO, César Augusto S.; FERREIRA, Rodrigo Visconti; SARAIVA, Roberto M.; SALGADO, Angelo; SAHATE, Alexandre; HORCADES, Roberto F. et al. Diferentes significados da disfunção diastólica tipo I, conforme o grupo estudado – nova proposta de classificação da disfunção diastólica tipo I com Doppler ecocardiogram aliado ao Doppler tecidual. **Rev Bras Ecocardiogr**, v.21, n.2, p.18-26, 2008.
- 55 NAGUEH, Sherif F.; KOPELEN, Helen A.; ZOGHBI, William A. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. **Am J Cardiol**, v.75, n.17, p.1256-1262, 1995.
- 56 NAGUEH, Sherif F.; MIDDLETON, Katherine J.; NAGUEH, Sherif F.; ZOGHBI, William A., QUINONES, Miguel A. Doppler tissue imaging: a non invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressure. **JACC**, v. 30, n.6, p.1527-33, 1997.
- 57 OMMEN, S. R.; NISIMURA, R. A.; APPLETON, C. P.; MILLER, F. A.; OH, J. K., REDFIELD, M. M. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure pressures: a comparative simultaneous Doppler –catheterization study. **Circulation**, n.102, p.1788-94, 2000.
- 58 APPLETON, Christopher P.; FIRSTENBERG, Michael S.; GARCIA, Mario J.; THOMAS, James D. The echodoppler evaluation of the left ventricular diastolic function. A current perspective. **Cardiol Clin**, v.18, n.3, p.513-546, 2000.
- 59 SHENG-JING, Dong; FUENTES, Lisa de las; BROWN, Angela L.; WAGGONER, Alan D.; EWALD, Gregory A.; DAVILA-ROMAN, Victor G. N-terminal pro B-type natriuretic

- peptide levels: correlation with ecochocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. **J Am Soc Echocardiogr**, v.19, n.8, p.1017-1025, 2006.
- 60 LUBIEN, Emily; DeMaria, Anthony; KRISHNASWAMY, Padma; CLOPTON, Paul; KOON, Jen; KAZANEGRA, Radmila. et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. **Circulation**, n.105, p.595-601, 2002.
- 61 SHIMABUKURO, M.; HIGA, N.; OSHIRO, Y.; ASAHI, T.; TAKASU, N. Diastolic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.9, n.3, p.323-329, 2007.
- 62 MADY, Charles; FERNANDES, Fábio; ARTEAGA, Edmundo; RAMIRES, Flélix José Alvarez; BUCK, Paula de Cássia; SALEMI, Vera Maria Cury. et al. Níveis séricos de NT-proBNP: relação com função sistólica e diastólica nas miocardiopatias e pericardiopatias. **Arq Bras Cardiol**, v.91, n.1, p.49-54, 2008.
- 63 DOKAINISH, Hisham; ZOGHBI, William A.; LAKKIS, Nasser M.; QUINONES, Miguel A.; NAGUEH, Sherif F. Comparative accuracy of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v.93, n.9, p.1130-1135, 2004.
- 64 ARQUES, Stephane; ROUX, Emmanuel; SBRAGIA, Pascal; AMBROSI, Pierre; TAIEB, Lionel; PIERI, Bertrand. et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: comparison with B-type natriuretic peptide measurement. **Echocardiography**, v.22, n.8, p.:657-664, 2005.
- 65 MUELLER, C.; SCHOLER, A.; LAULE-KILIAN, K.; MARTINA, B.; SCHINDLER, C.; BUSER, P. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. **N Engl J Med**, v.350, n.7, p.647-54, 2004.
- 66 MAISEL, Alan; ISAKSON, Susan. Peptídeos natriuréticos no prognóstico de insuficiência cardíaca congestiva. **Arq Brasil Cardiol**, v.87, n.2, p.73-74, 2006.
- 67 VALLE, R.; BAGOLIN, E.; CANALI, C.; GIOVINAZZO, P.; BARRO, S.; ASPROMONTE, N. et al. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. **Eur J Echocardiography**, n.7, p.40-44, 2006.

### **3 ARTIGO ORIGINAL**

#### **Título**

Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo na Presença da Diabetes *Mellitus* Gestacional  
*Diastolic Function of Left Ventricle in the Presence of Gestational Diabetes Mellitus*

#### **Título resumido**

Função Diastólica do VE na presença da DMG

#### **Descritores**

Cardiomiotite; Diabetes; Diástole; Doppler; Peptídeo Natriurético Cerebral; Diabetes *Mellitus* Gestacional  
*Cardiomopathy; Diabetes; Diastole; Doppler; Brain natriuretic peptide: Gestational Diabetes Mellitus*

#### **Autor**

Henrique Dória de Vasconcellos  
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE

#### **Correspondência**

Henrique Dória de Vasconcellos  
Av. Cardoso de Sá, 125, apto 902, Orla II, Petrolina, PE, CEP 56308-155.  
e-mail: [henriquedoria@globo.com](mailto:henriquedoria@globo.com)

### 3.1 Artigo original: Função Diastólica do VE na Presença da DMG

*Diastolic Function of Left Ventricle in the presence of Gestational Diabetes Mellitus*

---

#### 3.2 Resumo

**Fundamento:** A diabetes *mellitus* determina alterações na estrutura e função cardíaca na ausência de Doença Arterial Coronariana (DAC) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). A diabetes *mellitus* gestacional se constitui em um modelo de avaliação das alterações incipientes decorrentes da cardiomiopatia diabética.

**Objetivo:** Determinar a função diastólica do ventrículo esquerdo através da Ecodopplercardiografia (ECO) em pacientes com DMG.

**Métodos:** Cinquenta pacientes gestantes foram alocadas em dois grupos: I) sem DMG – 30 pacientes; e II) com DMG – 20 pacientes. O grau de disfunção diastólica foi avaliado pela ecodopplercardiografia através da avaliação do fluxo mitral, doppler tecidual, velocidade de propagação do fluxo em via de entrada de ventrículo esquerdo (VP), fluxo de veia pulmonar, dimensão atrial esquerda, Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (Triv) e Tempo de Desaceleração (TD).

**Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significante em relação aos parâmetros clínicos, com exceção do peso que, no Grupo I, foi de  $70,1 \pm 10$ ; já no Grupo II, de  $76,8 \pm 11$  ( $p=0,034$ ). Em relação aos parâmetros do ECO, só foram encontradas diferenças entre os grupos na dimensão do AE (Grupo I -  $36,1 \pm 2,8$  - e Grupo II -  $38,5 \pm 2,6$  -  $p= 0,004$ ), no Triv (Grupo I -  $81,0 \pm 11,4$  - e Grupo II -  $88,1 \pm 13,1$  -  $p= 0,05$ ) e na velocidade da onda A lateral (Grupo I -  $58,4 \pm 8,2$  - e no Grupo II -  $63,6 \pm 10,5$  -  $p=0,05$ ).

**Conclusão:** Nesta série de pacientes, quando avaliada a função diastólica do VE, utilizando em conjunto os parâmetros ecocardiográficos tradicionais, apesar de não haver diferença estatística significante entre os grupos, obteve-se uma maior proporção de disfunção diastólica nas pacientes com DMG, sugerindo a presença de uma possível CMP incipiente neste grupo.

#### 3.3 Abstract

**Background:** Diabetes mellitus determine changes in cardiac structure and function in absence of coronary artery disease and hypertension. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) may represent a model of evaluation of changes resulting from an incipient diabetic cardiomyopathy.

**Objective:** To determine the left ventricular diastolic function by echodopplercardiography (ECHO) in patients with GDM.

**Methods:** Fifty pregnant patients were allocated to 02 women groups: I) without DMG - 30 patients and II) with DMG - 20 patients. The degree of diastolic dysfunction was assessed by ECHO through: evaluation of mitral flow, tissue Doppler (TD), color doppler M mode flow propagation velocity (VP), pulmonary vein flow, left atrial (LA) size, time of isovolumetric relaxation (TRIV) and deceleration time (DT).

**Results:** No statistically significant difference in relation to clinical parameters, except for weight: in group I  $70,1 \pm 10$ , in group II  $76,8 \pm 11$  -  $p = 0,034$ ). For ECHO parameters, there was difference only between the size of LA ( $36,1 \pm 2,8$  Group I, Group II  $38,5 \pm 2,6$  - $p = 0,004$ ), in

the IVRT (Group I  $81.0 \pm 11.4$ , group II  $88.1 \pm 13.1 - p=0.05$ ) and in the “A” wave lateral velocity (group I  $58.4 \pm 8.2$ , group II  $63.6 \pm 10.5 - p = 0.05$ ).

**Conclusion:** In this series of patients, when the LV diastolic function was evaluated using a tool of classic ECHO parameters, although there was no statistically significant difference between groups, a higher proportion of diastolic dysfunction in patients with GDM has been shown suggesting a possible incipient diabetic CMP in this group.

### 3.4 Artigo original: Função Diastólica do VE na Presença da DMG

#### 3.5 Introdução

Na última década, a Diabetes *Mellitus* (DM) tem surgido como um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se um contingente de cerca de 17 milhões de diabéticos nos Estados Unidos e 173 milhões no mundo. Esta prevalência tem aumentado drasticamente nos últimos anos, tendência esta atribuída ao grande aumento da obesidade, sedentarismo, urbanização e expectativa de vida da população, com uma projeção de atingir 300 milhões de pacientes no mundo em 2030.<sup>1,2</sup>

No Brasil, estima-se que a prevalência de DM seja comparável com a encontrada nos Estados Unidos e na Europa, variando de 6% a 7,6% e sendo maior em indivíduos sedentários, com mais de 70 anos e histórico familiar da doença, portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obesidade e dislipidemia.<sup>3-6</sup>

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, uma vez que 75% dos óbitos são ocasionados por eventos cardiovasculares. Nestes pacientes, há um aumento da incidência de cardiopatia isquêmica e cardiomiopatia não isquêmica, as quais podem levar à Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). O estudo Framingham demonstrou o grande aumento da incidência de ICC em pacientes diabéticos, um risco para homens em duas vezes e para mulheres em cinco vezes.<sup>7</sup>

A Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é definida como uma intolerância a carboidrato, em vários graus de intensidade, iniciada ou primeiro diagnosticada na gestação,<sup>8</sup> sendo um preditor de desenvolvimento futuro de DM tipo II e de síndrome metabólica, devendo ser considerada como um fator de risco cardiovascular na vida futura.<sup>9-11</sup>

Inúmeras evidências têm surgido de estudos clínicos e experimentais em animais e humanos, indicando que a DM acarretaria alterações da estrutura e da função cardíaca, na

ausência de Doença Arterial Coronariana (DAC) e HAS, uma condição chamada de CMP diabética.<sup>12,13</sup>

A disfunção diastólica do VE, apesar de ser comum em pacientes diabéticos controlados e assintomáticos, com taxas de incidência variando de 47% a 75%, vem sendo considerada a primeira manifestação pré-clínica da CMP diabética.<sup>14-16</sup>

O presente estudo foi projetado com a finalidade de tentar diagnosticar as possíveis alterações cardíacas incipientes decorrentes da CMP diabética, utilizando pacientes com DMG que tiveram a função diastólica do ventrículo esquerdo avaliada por ECO.

### **3.6 Método**

### **3.7 Pacientes**

Foram selecionadas 50 gestantes que são atendidas no ambulatório de pré-natal do Hospital Dom Malan, em Petrolina (PE), encaminhadas para participar do estudo: 30 sem patologias associadas (Grupo I ou controle) e 20 portadoras de DMG (Grupo II). Os critérios de inclusão para os dois grupos foram: idade gestacional a partir da 24<sup>a</sup> semana e faixa etária entre 18 e 40 anos. Os critérios de exclusão foram DMG, HAS, DAC, valvulopatias, doenças reumatológicas, nefropatia, pneumopatias e medicamentos (exceto vitaminas).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional do Hospital Dom Malan (Petrolina/PE) e todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento de Livre Esclarecido.

### **3.8 Coleta de informações**

Para a coleta das variáveis clínicas e ecodopplercardiográficas, foi construída uma ficha clínica (Apêndice B).

### **3.9 Ecocardiografia**

Os ecocardiogramas transtorácicos foram realizados por um único observador, sem conhecimento prévio das características clínicas das pacientes. As imagens foram obtidas

com as pacientes em decúbito lateral esquerdo e dorsal, em repouso, com o equipamento Envisor C® (Philips, Andover, MA, Estados Unidos) utilizando cortes tomográficos estandardizados (paraestenal longitudinal, transversal, apical, subcostal e supraestenal) e transdutor multifrequencial (2MHz a 4MHz) no modo harmônico. As medidas foram realizadas seguindo a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>17</sup> Os volumes de amostra (2mm) do doppler pulsado foram localizados nas extremidades dos folhetos da valva mitral, entre a via de entrada e via de saída do VE e no óstio da veia pulmonar superior direita. O doppler tecidual foi obtido com o volume da amostra das regiões septal e lateral do anel mitral. A análise da velocidade de propagação do fluxo de entrada do VE foi realizada no módulo M colorido, em corte apical de quatro câmaras. Utilizou-se uma velocidade de 100mm/s para esse registro e foram adquiridos pelo menos 10 ciclos cardíacos para cada local analisado. O volume do átrio esquerdo foi medido através de uma planimetria realizada em cortes apicais de duas e quatro câmaras, sendo considerado o seu valor pela média das medidas.

A massa do VE foi calculada por meio da fórmula modificada de Devereux, corrigida pela área de superfície corpórea e expressa também como índice de massa 18. A fração de ejeção do VE foi determinada pelo método de Teicholz.<sup>19</sup>

A avaliação da função diastólica do VE foi realizada levando em consideração a consolidada classificação proposta por Nishimura et al,<sup>20</sup> referendada pelo consenso canadense,<sup>21</sup> que divide a disfunção diastólica em quatro graus ou padrões: Grau I ou padrão de alteração de relaxamento, Grau II ou padrão pseudonormal, Grau III ou padrão restritivo reversível, e Grau IV ou padrão restritivo irreversível. No Grau I, há inversão dos fluxos ( $E/A < 1$ ) e aumento do Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (Triv) e do tempo de desaceleração da onda A, correspondendo a um mínimo aumento nas pressões de enchimento. No Grau II, há uma pseudonormalização dos parâmetros do doppler do fluxo mitral ocasionada pelo aumento moderado da pressão do AE. A diferenciação entre o padrão normal e o pseudonormal foi realizada através da avaliação de outros parâmetros como DT, fluxo de veia pulmonar e VP. Nos graus III e IV, devido à diminuição importante na complacência ventricular, gerando altas pressões com mínimos volumes de enchimento, há aumento na relação das ondas de fluxo ( $E/A > 2$ ) e diminuição do Triv e do TD.

### 3.10 Análise estatística

Os softwares utilizados foram Excel 2000 e SPSS (v. 8.0).

Foi realizada uma análise descritiva para expor os resultados obtidos. A apresentação das variáveis mensuradas foi feita através de tabelas ou gráficos, incluindo também o uso de algumas medidas descritivas (mínimo, máximo, média e desvio padrão). Para testar a suposição de normalidade das variáveis envolvidas no estudo, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para análise das variáveis qualitativas, fez-se uso do teste qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, quando necessário. Para análise das variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t-student. E todas as conclusões foram tomadas a um nível de significância de 5%.

### 3.11 Resultados

#### 3.12 Dados clínicos e demográficos

A média de idade no Grupo I foi de  $27,7 \pm 5,9$  e, no Grupo II, de  $29,7 \pm 4,0$  ( $p=0,16$ ). A idade gestacional média foi de  $32,2 \pm 3,6$  e de  $31,8 \pm 3,3$  para os grupos I e II, respectivamente ( $p=0,68$ ). O peso médio no grupo de controle foi de  $70,1 \pm 10$  e, no grupo com DMG, de  $76,8 \pm 11$  ( $p=0,034$ ). Pressão arterial, frequência cardíaca, paridade e altura não diferiram estatisticamente entre os grupos (tabelas 1 e 2).

**Tabela 1 – Características demográficas das pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009.**

Características demográficas	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	p-valor
<b>Idade</b>						
Sem DMG	30	17,00	39,00	27,77	5,91	
Com DMG	20	23,00	39,00	29,75	4,05	0,165
<b>Peso</b>						
Sem DMG	30	54,00	96,00	70,17	10,08	
Com DMG	20	60,00	103,00	76,80	11,17	<b>0,034</b>
<b>Altura</b>						
Sem DMG	30	150,00	174,00	160,83	6,87	
Com DMG	20	150,00	169,00	161,10	4,96	0,882

<b>Gestação</b>						
Sem DMG	30	1,00	4,00	1,73	0,83	
Com DMG	20	1,00	5,00	2,00	1,17	0,349
<b>Paridade</b>						
Sem DMG	30	0,00	2,00	0,53	0,68	
Com DMG	20	0,00	2,00	0,65	0,81	0,586
<b>Idade gestacional</b>						
Sem DMG	30	25,00	37,00	32,27	3,64	
Com DMG	20	27,00	38,00	31,85	3,34	0,684

DMG: Diabetes *Mellitus* Gestacional.

**Tabela 2 – Características clínicas das pacientes com e sem diabetes *mellitus* gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009.**

<b>Características clínicas</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio</b>	<b>p-valor</b>
<b>FC</b>						
Sem DMG	30	64,00	100,00	84,53	10,33	
Com DMG	20	70,00	100,00	87,70	9,08	0,271
<b>TA sistólica</b>						
Sem DMG	30	90,00	135,00	116,33	11,52	
Com DMG	20	100,00	140,00	121,50	11,82	0,131
<b>TA diastólica</b>						
Sem DMG	30	55,00	85,00	70,50	9,41	
Com DMG	20	60,00	90,00	74,25	9,07	0,168

DMG: Diabetes *Mellitus* Gestacional; FC: Frequência Cardíaca; TA: pressão arterial sistêmica.

### **3.13 Módulo M e bidimensional**

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos pesquisados, em relação à dimensão do VE, espessura miocárdica, massa e índice de massa do VE, volume do AE e fração de ejeção do VE. A dimensão média do AE no Grupo I foi de  $36,1 \pm 2,8$  e, no Grupo II, de  $38,5 \pm 2,6$  ( $p=0,004$ ) – (Tabela 3).

**Tabela 3 – Medidas ecocardiográficas dos pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009.**

Medidas ecocardiográficas	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	p-valor
<b>Ao</b>						
Sem DMG	30	22,00	33,00	27,87	2,87	
Com DMG	20	23,00	34,00	28,40	2,91	0,525
<b>AE</b>						
Sem DMG	30	30,00	42,00	36,10	2,84	
Com DMG	20	33,00	44,00	38,55	2,68	<b>0,004</b>
<b>VEd</b>						
Sem DMG	30	40,00	55,00	48,40	4,33	
Com DMG	20	38,00	57,00	50,70	4,54	0,077
<b>VEs</b>						
Sem DMG	30	24,00	34,00	30,17	2,97	
Com DMG	20	23,00	35,00	31,25	2,81	0,203
<b>Septo</b>						
Sem DMG	30	6,00	8,00	7,57	0,57	
Com DMG	20	7,00	9,00	7,85	0,59	0,095
<b>PP</b>						
Sem DMG	30	6,00	8,00	7,53	0,57	
Com DMG	20	7,00	9,00	7,85	0,59	0,064
<b>Massa VE</b>						
Sem DMG	30	79,00	201,00	150,27	32,23	
Com DMG	20	86,00	248,00	167,80	35,10	0,082
<b>IMassa VE</b>						
Sem DMG	30	46,00	153,00	90,63	20,95	
Com DMG	20	58,00	160,00	98,55	24,26	0,225
<b>FE</b>						
Sem DMG	30	60,00	74,00	68,00	3,39	
Com DMG	20	65,00	71,00	67,90	1,86	0,894
<b>Volume AE</b>						
Sem DMG	30	13,00	20,00	16,33	2,01	45

Com DMG	20	13,00	20,00	16,80	2,24	0,445
---------	----	-------	-------	-------	------	-------

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; Ao: Aorta; AE: Átrio Esquerdo; VEd: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VEs: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PP: Parede Posterior; IMassa: Índice de Massa; FE: Fração de Ejeção.

### 3.14 Velocidade de fluxo transmitral e venoso pulmonar

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à velocidade da onda E, relação E/A, VP, fluxo venoso pulmonar sistólico (PVs), fluxo venoso pulmonar diastólico (PVd), fluxo reverso pulmonar decorrente da contração atrial (PVar) e relação PVs/PVd.

A média da velocidade máxima da onda A no Grupo I foi de  $58,4 \pm 8,2$  e, no Grupo II, de  $63,6 \pm 10,5$  ( $p=0,05$ ). A média do Triv no Grupo I foi de  $81,0 \pm 11,4$  e, no Grupo II, de  $88,1 \pm 10,2$  ( $p=0,05$ ) (Tabela 4).

### 3.15 Velocidade de doppler tissular

Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos nos seguintes parâmetros: E', A', relação E'/A' e relação E/E' medial e lateral (Tabela 4).

**Tabela 4 – Medidas do doppler das pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009**

Medidas do doppler	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	p-valor
<b>Onda E</b>						
Sem DMG	30	62,00	117,00	88,97	16,41	
Com DMG	20	52,00	122,00	88,15	16,30	0,863
<b>Onda A</b>						
Sem DMG	30	46,00	75,00	58,40	8,20	
Com DMG	20	50,00	94,00	63,60	10,56	<b>0,056</b>
<b>Relação E/A</b>						
Sem DMG	30	0,80	2,20	1,50	0,32	46
Com DMG	20	0,90	2,00	1,42	0,32	0,382

<b>TD</b>						
Sem DMG	30	101,00	250,00	164,93	33,40	
Com DMG	20	110,00	240,00	164,65	33,28	0,977
<b>Triv</b>						
Sem DMG	30	63,00	100,00	81,03	11,43	
Com DMG	20	61,00	110,00	88,10	13,17	<b>0,050</b>
<b>VP</b>						
Sem DMG	30	51,00	100,00	71,23	12,20	
Com DMG	20	38,00	93,00	70,45	17,39	0,862
<b>E' medial</b>						
Sem DMG	30	7,00	19,00	11,30	2,74	
Com DMG	20	6,00	17,00	10,25	2,94	0,203
<b>A' medial</b>						
Sem DMG	30	6,00	17,00	9,30	2,48	
Com DMG	20	7,00	16,00	10,25	2,45	0,188
<b>E'/A' medial</b>						
Sem DMG	30	0,60	2,00	1,18	0,35	
Com DMG	20	0,50	1,80	1,05	0,37	0,195
<b>Onda E/E' medial</b>						
Sem DMG	30	3,88	13,63	8,21	2,09	
Com DMG	20	5,57	15,71	9,23	3,04	0,202

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; TD: Tempo de Desaceleração; VP: Velocidade de Propagação.

**Tabela 4 (continuação) – Medidas do doppler das pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009**

<b>Medidas do doppler</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio</b>	<b>p-valor</b>
<b>E' lateral</b>						
Sem DMG	30	10,00	34,00	16,27	4,46	
Com DMG	20	9,00	69,00	19,00	12,09	0,263
<b>A' lateral</b>						
Sem DMG	30	7,00	14,00	9,83	2,00	
Com DMG	20	7,00	19,00	10,55	2,98	0,313

**E'/A' lateral**

Sem DMG	30	1,20	2,30	1,62	0,29	
Com DMG	20	0,70	2,60	1,60	0,49	0,799

**Onda E/E' lateral**

Sem DMG	30	2,59	11,40	5,75	1,64	
Com DMG	20	1,23	12,22	5,40	2,08	0,507

**Onda E/média E'medial e lateral**

Sem DMG	30	3,45	10,86	6,66	1,57	
Com DMG	20	2,10	13,75	6,68	2,35	0,969

**PVs**

Sem DMG	30	42,00	74,00	60,30	9,19	
Com DMG	20	45,00	74,00	58,15	7,26	0,384

**PVd**

Sem DMG	30	37,00	70,00	49,93	8,98	
Com DMG	20	40,00	69,00	51,75	9,95	0,505

**Relação PVs/PVd**

Sem DMG	30	0,68	1,51	1,23	0,19	
Com DMG	20	0,73	1,50	1,16	0,22	0,232

**Pvar**

Sem DMG	30	24,00	41,00	29,40	3,75	
Com DMG	20	20,00	39,00	30,30	4,11	0,427

**Relação E/(E' medial A' medial AE)**

Sem DMG	30	0,01	0,05	0,03	0,01	
Com DMG	20	0,01	0,04	0,02	0,01	0,391

**Relação E/(E' lateral A' lateral AE)**

Sem DMG	30	0,01	0,03	0,02	0,01	
Com DMG	20	0,01	0,03	0,01	0,01	0,148

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; TD: Tempo de Desaceleração; Triv: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; VP: Velocidade de Propagação; PVs: fluxo sistólico veia pulmonar; PVd: fluxo diastólico veia pulmonar; Pvar: fluxo reverso veia pulmonar; AE: Átrio Esquerdo.

### 3.16 Avaliação qualitativa

Nessa avaliação, os parâmetros ecocardiográficos foram classificados como normal e anormal.

Em relação às medidas ecocardiográficas, verificaram-se diferenças estatísticas apenas quanto ao AE, com o percentual de pacientes com AE anormal significativamente maior entre os com DMG ( $p$ -valor=0,044) - (Tabela 5).

**Tabela 5 – Resultados da análise das variáveis qualitativas das medidas ecocardiográficas das pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009.**

Medidas ecocardiográficas	DMG				p-valor	
	Sim		Não			
	N	%	N	%		
<b>Ao</b>						
Normal	20	100,0	30	100,0		
Anormal	0	0,0	0	0,0	-	
<b>AE</b>						
Normal	12	60,0	26	86,7		
Anormal	8	40,0	4	13,3	<b>0,044</b>	
<b>VEd</b>						
Normal	18	90,0	30	100,0		
Anormal	2	10,0	0	0,0	0,155	
<b>Septo</b>						
Normal	19	95,0	30	100,0		
normal	1	5,0	0	0,0	0,400	
<b>PP</b>						
Normal	19	95,0	30	100,0		
Anormal	1	5,0	0	0,0	0,400	
<b>IMassaVE</b>						
Normal	16	80,0	26	86,7		
Anormal	4	20,0	4	13,3	0,697	

**FE**

Normal	0	0,0	0	0,0	-
Anormal	20	100,0	30	100,0	-

**Volume AE**

Normal	18	90,0	28	93,3	-
Anormal	2	10,0	2	6,7	0,528

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; Ao: Aorta; AE: Átrio Esquerdo; VEd: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; PP: Parede Posterior; IMassa: Índice de Massa; FE: Fração de Ejeção.

Em relação aos parâmetros de doppler, verificou-se uma diferença significante apenas para o Triv: um percentual de pacientes com Triv anormal significativamente maior entre os com DMG ( $p$ -valor=0,007) - (Tabela 6).

**Tabela 6 – Resultados da análise das variáveis qualitativas do doppler das pacientes com e sem diabetes mellitus gestacional, Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009.**

Medidas do doppler	DMG				p-valor	
	Sim		Não			
	N	%	N	%		
<b>Relação E/A</b>						
Normal	17	85,0	27	90,0		
Anormal	3	15,0	3	10,0	0,672	
<b>TD</b>						
Normal	13	65,0	17	56,7		
Anormal	7	35,0	13	43,3	0,556	
<b>Triv</b>						
Normal	15	75,0	30	100,0		
Anormal	5	25,0	0	0,0	<b>0,007</b>	
<b>VP</b>						
Normal	2	10,0	0	0,0		
Anormal	18	90,0	30	100,0	0,155	
<b>E'/A' medial</b>						
Normal	10	50,0	21	70,0		
Anormal	10	50,0	9	30,0	0,235	

**E'/A' lateral**

Normal	17	85,0	30	100,0	
Anormal	3	15,0	0	0,0	0,058

**Onda E/E' medial**

Normal	7	35,0	5	16,7	
Anormal	13	65,0	25	83,3	0,182

**Onda E/E' lateral**

Normal	1	5,0	1	3,3	
Anormal	19	95,0	29	96,7	1,000

**Onda E/média E'medial e lateral**

Normal	1	5,0	1	3,3	
Anormal	19	95,0	29	96,7	1,000

**PVs/PVd**

Normal	15	75,0	27	90,0	
Anormal	5	25,0	3	10,0	0,240

**Pvar**

Normal	2	10,0	2	6,7	
Anormal	18	90,0	28	93,3	1,000

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; TD: Tempo de Desaceleração; Triv: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico; VP: Velocidade de Propagação; PVs: fluxo sistólico veia pulmonar; PVd: fluxo diastólico veia pulmonar; Pvar: fluxo reverso veia pulmonar.

### 3.17 Diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Foram utilizados todos os parâmetros tradicionais na avaliação da função diastólica do VE, entretanto não se verificou diferença significante entre os grupos, embora tenha sido observado que entre os pacientes sem DMG há prevalência da função diastólica normal. Já entre os pacientes com DMG, prevalece a disfunção diastólica tipo II (Tabela 7).

**Tabela 7 – Distribuição das pacientes avaliadas com e sem diabetes mellitus gestacional quanto à disfunção diastólica (critério I), Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009**

Disfunção diastólica	DMG		p-valor
	Sim	Não	

	N	%	N	%	
Normal <sup>1</sup>	6	30,0	15	50,0	
Tipo I <sup>2</sup>	3	15,0	2	6,7	
Tipo II <sup>3</sup>	11	55,0	13	43,3	0,338

<sup>1</sup> E/A > 1, TD < 240, relação s/d ≥ 1, E'/A' medial ≥ 1, E'/A' lateral ≥ 1, E/E' medial < 10, E/E' lateral < 10, VP > 45, Pvar < 35 e Triv < 100

<sup>2</sup> E/A < 1

<sup>3</sup> E/A > 1 e (Pvar > 35 ou relação s/d < 1 ou E'/A' lateral < 1 ou E'/A' medial < 1 ou E/E' medial ≥ 10 | E/E' lateral ≥ 10 ou VP < 45)

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional.

Levando em consideração o diagnóstico de disfunção diastólica do VE, apenas no doppler mitral e no DT do anel mitral lateral, não foram verificadas diferenças significantes entre os grupos, embora tenha sido observado que, entre as pacientes sem DMG, a maioria apresenta função diastólica normal (93,3%, n=28), enquanto cerca de 25% (n=5) das pacientes com DMG apresentam disfunção diastólica (Tabela 8).

**Tabela 8 – Distribuição das pacientes avaliadas com e sem diabetes mellitus gestacional quanto à disfunção diastólica (critério II), Hospital Dom Malan, Petrolina, 2009**

Disfunção diastólica	DMG				p-valor
	Sim		Não		
	N	%	N	%	
Normal <sup>1</sup>	15	75,0	28	93,3	
Tipo I <sup>2</sup>	3	15,0	2	6,7	
Tipo II <sup>3</sup>	2	10,0	0	0,0	0,141

<sup>1</sup> E/A > 1 e E'/A' lateral ≥ 1

<sup>2</sup> E/A < 1

<sup>3</sup> E/A > 1 e E'/A' lateral < 1

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E DISCUSSÃO

A fisiopatogênese da CMP diabética é multifatorial. Vários modelos têm sido propostos, sendo mais estudados os distúrbios metabólicos, as mudanças na homeostase do íon cálcio, a disfunção autonômica, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, as alterações na estrutura das proteínas, as doenças de pequenos vasos e a fibrose intersticial miocárdica.<sup>22-24</sup>

Os distúrbios metabólicos característicos do diabetes são a hiperlipidemia (aumento dos ácidos graxos livres e triglicerídeos), a hiperinsulinemia nas fases mais precoces e, após a falência das células  $\beta$  pancreáticas, a hiperglicemias. O aumento sérico de lípides, insulina e glicose acarreta alterações na ativação de fatores de transcrição celular dos miócitos cardíacos, que resultam em modificações na expressão gênica e na utilização miocárdica de substratos, levando à hipertrofia miocárdica, disfunção endotelial e aumento da rigidez miocárdica.<sup>23</sup>

Tendo como base as alterações fisiopatológicas encontradas, a CMP diabética pode ser classificada em três estágios: o primeiro ou inicial consiste na hiperglicemias associada ao aumento dos ácidos graxos livres, deficiência de carnitina, mudança na hemostasia do cálcio e resistência à insulina. Não há mudanças significativas na estrutura miocárdica; no segundo estágio ou intermediário, devido a defeitos no transporte de cálcio e no metabolismo dos ácidos graxos, encontram-se apoptose e necrose dos miócitos, evoluindo para fibrose miocárdica. Neste estágio, há alterações estruturais evidenciadas pelo aumento da espessura miocárdica e da massa e da dimensão do ventrículo esquerdo; no terceiro estágio ou final, há fibrose miocárdica generalizada, potencializada por alterações da microcirculação. A HAS e a DAC geralmente são associadas a esta fase evolutiva da doença.<sup>24</sup>

Levando em consideração os mecanismos fisiológicos envolvidos na diástole, é possível conceituar a disfunção diastólica como sendo qualquer anormalidade que determine alterações no relaxamento, no enchimento, na distensibilidade e na contração atrial, resultando em pressões de enchimento elevadas, visando a atingir um volume ventricular adequado.<sup>25,26</sup>

O método considerado ideal para o diagnóstico da disfunção diastólica é a análise do padrão de enchimento ventricular, através da curva de pressão/volume do ventrículo esquerdo, obtida por cateterismo cardíaco. No entanto, o seu caráter invasivo torna esta modalidade inviável na prática clínica rotineira.<sup>27,28</sup>

A ecocardiografia vem preencher essa lacuna, tornando-se o método padrão na quantificação não invasiva da função diastólica do VE, utilizando métodos de avaliação por módulo M, bidimensional e doppler.<sup>29</sup> Classicamente a avaliação é realizada através da análise doppler do fluxo da valva mitral. No entanto, esta abordagem possui algumas limitações e pode estar prejudicada pelas modificações decorrentes de variações na pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e complacência de paredes e câmaras.<sup>30</sup>

A análise de outras variáveis do doppler como fluxo da veia pulmonar e velocidade de propagação do fluxo da via de entrada do VE pelo módulo M colorido pode auxiliar no diagnóstico do grau de disfunção diastólica.<sup>30</sup>

O doppler tecidual estuda sinais de alta amplitude e baixa velocidade derivados do miocárdio, demonstrando ser um excelente índice para análise segmentar da função sistólica e da função diastólica, vindo a auxiliar no diagnóstico diferencial do padrão normal e pseudonormal, além de estimar as pressões intracavitárias derivadas de índices com a razão E/E'. O doppler tecidual medindo as velocidades das paredes miocárdicas sem sofrer alterações da pré-carga, da frequência cardíaca ou da contração atrial constitui um excelente avaliador das intervenções sobre o relaxamento do VE, independentemente da pressão do AE.<sup>31-36</sup>

O peptídeo natriurético humano tipo B (BNP) é um neuro-hormônio cardíaco produzido predominantemente no miocárdio ventricular, em resposta a sobrecargas de pressão e volume, sob a forma de um aminoácido precursor de 108 peptídeos (proBNP), sendo posteriormente clivado em dois subtipos: BNP C-terminal, contendo 32 peptídeos fisiologicamente ativos e com meia vida curta de 20 minutos; e um proBNP N-terminal (NT), contendo 76 peptídeos biologicamente inativos e com meia vida mais prolongada de 60 a 120 minutos.<sup>37-39</sup>

Pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica apresentam elevação nos níveis sanguíneos de BNP, sendo isto um indicador diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca.<sup>39-44</sup> Níveis de BNP < 100pg/ml praticamente afastam o diagnóstico de ICC. Por outro lado, níveis > 400pg/ml constituem um bom indicador da doença. No entanto, as dosagens do BNP não representam valores independentes, além do que há uma curva de aprendizado associada ao seu uso e seus números podem permanecer inalterados em situações de aumento mínimo ou insignificante da pressão diastólica do VE.<sup>40</sup>

Na presente série de pacientes, houve inesperadamente um número expressivo de gestantes normais sem DMG, que foram classificadas como portadoras de disfunção diastólica,

talvez decorrente de vieses na avaliação ocasionados pelas alterações hemodinâmicas fisiológicas, induzidas pela gravidez. Essas alterações são mais pronunciadas a partir do segundo trimestre de gestação e são caracterizadas por redução da resistência vascular periférica, aumento da frequência cardíaca e do volume plasmático, e compressão aorto-cava pelo útero gravídico. A menor mobilidade no anel mitral medial e a baixa qualidade da aquisição do doppler das veias pulmonares também podem ser responsáveis por vieses na avaliação diastólica das pacientes.

Outro fator limitante nesta pesquisa foi o pequeno número de pacientes estudadas, determinado possivelmente por parâmetros ecodopplercardiográficos tradicionais para avaliação da função diastólica do VE, tais como a relação E/A e a relação E'/A', a VP e o fluxo pulmonar, os quais não mostraram diferenças estaticamente significante entre os grupos.

A avaliação do DT lateral, apesar de não ter encontrado diferença estatística significativa entre os grupos, mostrou ser um parâmetro mais fidedigno no diagnóstico de disfunção diastólica entre os grupos.

As diferenças encontradas nos parâmetros ecocardiográficos - Triv, dimensão do AE e velocidade da onda A mitral - podem sugerir que haveria uma disfunção diastólica secundária a uma possível CMP diabética incipiente.

Novos estudos devem ser direcionados para uma investigação de técnicas de diagnóstico da disfunção diastólica do VE nas CMP incipientes, bem como para uma melhor avaliação da relação custo-benefício das técnicas atuais.

### **Potencial conflito de interesses**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### **Fontes de financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### **Vinculação acadêmica**

Este artigo é parte da dissertação de mestrado do aluno Henrique Dória de Vasconcellos, do Programa de Pós-Graduação em Saúde - Centro de Ciências da Saúde -Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

## REFERÊNCIAS

- 1 HOWARD, Barbara V.; RODRIGUES, Beatriz L.; BENNETT, Peter H.; HARRIS, Maureen I.; HAMMAN, Richard; KULLER, Lewis H. et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology. **Circulation**, v.105, n.18, p. 132-137, 2002.
- 2 WILD, Sara; ROGLIC, Gojka; GREEN, Anders; SICREE, Richard; KING, Hilary. Global prevalence of diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, 27, p.1047-1053, 2004.
- 3 COSTA, Juvenal Soares Dias da; OLINDO, Maria Teresa Anselmo; ASSUNÇÃO, Maria Cecília Formoso; GIGANTE, Denise Petrucci, MACEDO, Silvia; MENEZES, Ana Maria Baptista. Prevalência de diabetes *mellitus* em Pelotas, RS: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.3, p.542-545, 2006.
- 4 TORQUATO, Maria Teresa da Costa Gonçalves; MONTENEGRO JÚNIOR Renan Magalhães; VIANA, Luís Atílio Losi; SOUZA, Rui Augusto Hudari Gonçalves de; LANNA, Carla Márcia Moreira; LUCAS, Júlio César Batista; BIDURIN, Cláudio; FOSS, Milton César. Prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.121, n.6, p. 224-230, 2003.
- 5 SOUZA, Luíz José de; CHALITA, Félix Elias Barros; REIS, Aldo Franklin Ferreira; TEIXEIRA, Cláudio Luíz; GICOVATI NETO, CLÁUDIO; BASTOS, Diogo Assed. et al. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores de risco em Campos de Goytacazes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Rio de Janeiro, v.47, n.1, p.69-74, 2003.
- 6 MALERBI, Domingos A.; FRANCO, Laercio J. Multicenter study of the prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, n.11, p.1509-1516, 1992.
- 7 FREIRE, Cláudia Maria V.; MOURA, Ana Luiza M. T.; BARBOSA, Márcia de Melo; MACHADO, Lucas José de C.; NOGUEIRA, AneIise Impeliziere, OLIVEIRA JÚNIOR, Antônio Ribeiro. Left ventricle diastolic dysfuntion in diabetes: an update **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v.51, n. 2, p.168-175, 2007.
- 8 HYER, S. L.; SHEHATA, H. A. Gestational diabetes *mellitus*. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v.15, n.6, p.368-374, 2005.
- 9 Atualização Brasileira sobre Diabetes/Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro. Diagraphic, 2005.
- 10 FREIRE, Cláudia Maria Vilas; NUNES, Maria do Carmo Pereira; BARBOSA, Márcia Melo; LONGO, Junia Ribeiro de Oliveira; NOGUEIRA, Anelise Impeliziere; DINIZ, Silvana Santos Assreuy. et al. Gestational Diabetes A condition of Early Diastolic Anormalities in

- Young Women. **Journal of American Society of Echocardiography**, v.19, n.10, p.1251-1256, 2006.
- 11 REECE, E. Albert; LEGUIZAMON, Gustavo; WIZNITZER, Arnon. Gestational Diabetes: the need for a common ground. **The Lancet**, v.373, n.9677, p.1789-1797, 2009.
  - 12 BOUDINA, S, ABEL, D. Diabetic cardiomyopathy revisited. **Circulation**, n.115, p.3213-3223, 2007.
  - 13 ASGHAR, Omar; AL-SUNNI, Ahmed; KHAVANDI, Kaivan; KHAVANDI, Ali; WITHERS, Sarah; GREENSTEIN, Adam. et al. Diabetic cardiomyopathy. **Clinical Science**, n.116, p.741-760, 2009.
  - 14 ZALBAGOITIA, Miguel; ISMAEIL, Magdy F.; ANDERSON, Lori; MAKLADY, Fathi A. Prevalence of diastolic ventricular dysfunction in normotensive asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. **Am J Cardiol**, v.87, n.2, p.320-323, 2001.
  - 15 BOYER JK, THANIGARAJ S, SCHEHTMAN KB, PERES JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. **Am J Cardiol**, v.93, n.7, p.870-875, 2004.
  - 16 FROM, Aaron M.; SCOTT, Christopher G.; CHEN, Horng H. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. **Am J Cardiol**, v.103, n.10, p.1463-1466, 2009.
  - 17 SCHILLER, N. B.; SHAH, P. M.; CRAWFORD, M.; DeMaria, A.; DEVEREUX, R; FEIGENBAUM, H. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantification of two dimension echocardiograms. **J Am Soc Echocardiogr**, v.2, n.5, p.358-67, 1989.
  - 18 DEVEREUX, Richard B.; ALONSO, Daniel R., LUTAS, Elizabeth M. et al. Echocardiography assessment of left ventricle hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, v.57, n.6, p.450-458, 1986.
  - 19 TEICHHOLZ, Louis Evan; KREULEN, Thomas; HERMAN, Michael V.; GORLIN, Richard. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **Am J Cardio**, v.37, n.1, p.7-11, 1976.
  - 20 NISHIMURA, Rick A.; ABEL, Martin D.; HATLE, Liv K.; TAIK, A. Jamil. Assessment of the diastolic function of the heart: background and current application of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. **Mayo clinic Proc**, v.64, n.2, p.977-990, 1989.
  - 21 RAKOWSKI, Harry; APPLETON, Christopher; KWAN-LEUNG, Chang; DUMESNIL, Jean G.; HONOS, George; JUE, John. et al. Canadian consensus recommendation for measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v.9, n.5, p.736-760, 1996.
  - 22 FANG, ZHI YOU; PRINS, Johannes B., MARWICK, Thomas H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanism, and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, U.S.A, v.25, n.4, p.543-567, 2004.

- 23 ZILE, Michael R.; BRUTSAERT, Dirk L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. **Circulation**, 105, p.1387-1393, 2002.
- 24 OKOSHI, Katashi; GUIMARÃES, Juliano F. Campos; MUZIO, Bruno Paulino di; FERNANDES, Ana Angélica H.; OKOSHI, Marina Politi. Miocardiopatia Diabética. Arq Bras Endocrinol Metab, v.51, n.2, p.160-167, 2007.
- 25 REDFIELD, M. M. Understanding “diastolic”heart failure. **N Engl J Med**, v.350, n.19, p.1930-1931, 2004.
- 26 ZILE, Michael R.; BRUTSAERT, Dirk L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. **Circulation**, n.105, p.1387-1393, 2002.
- 27 VASAN, Ramachandran S.; LEVY, Daniel. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. **Circulation**, 101, p.2118-2121, 2000.
- 28 PERSSON, Hans; LONN, Eva; EDNER, Magnus; BARUSH, Lawrence; LANG, Chim C.; MORTON, John J. et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. **JACC**, v.49, n.6, p.687-694, 2007.
- 29 HUNT, Sharon Ann; ABRAHAM, William T.; CHIN, Marshall H.; FELDMAN, Arthur M.; FRANCIS, Gary S.; GANIATS, Theodore G. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult - A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, v.46, n.6, p.1116-1146, 2005.
- 30 PARRO JÚNIOR, Adelino; PAULITSCH, Felipe S.; BETTING, Paulo Gomes G.; TOZZI, Evandro Alencar; PADILHA, Alex Dias F. M.; CHERUBINI, Maria L.C.; MIOLA, Luciano. Detecção ecocardiográfica da disfunção diastólica em pacientes com função sistólica preservada: novas ferramentas para avaliação do padrão pseudonormal. **Rev Bras Ecocardiogr**, v.21, n.3, p.20-28, 2008.
- 31 DANZMANN, Luíz Cláudio; FREITAS, Valéria Centeno de; ARAÚJO, Luíz Felipe Lopez; TORRES, Marcos Antônio Rodrigues. Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo em hipertensos sob variações hemodinâmicas provocadas: estudo comparativo entre Doppler transmitral e tissular. **Arq Bras Cardiol**, v.87, n.2, p.121-127, 2006.
- 32 NASCIMENTO, César Augusto S.; FERREIRA, Rodrigo Visconti; SARAIVA, Roberto M.; SALGADO, Angelo; SAHATE, Alexandre; HORCADES, Roberto F. et al. Diferentes significados da disfunção diastólica tipo I, conforme o grupo estudado – nova proposta de classificação da disfunção diastólica tipo I com Doppler ecocardiogram aliado ao Doppler tecidual. **Rev Bras Ecocardiogr**, v.21, n.2, p.18-26, 2008.
- 33 NAGUEH, Sherif F.; KOPELEN, Helen A.; ZOGHBI, William A. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. **Am J Cardiol**, v.75, n.17, p.1256-1262, 1995.
- 34 NAGUEH, Sherif F.; MIDDLETON, Katherine J.; NAGUEH, Sherif F.; ZOGHBI, William A.; QUINONES, Miguel A. Doppler tissue imaging: a non invasive technique for evaluation

- of left ventricular relaxation and estimation of filling pressure. **JACC**, v. 30, n.6, p.1527-33, 1997.
- 35 OMMEN, S. R.; NISIMURA, R. A.; APPLETON, C. P.; MILLER, F. A.; OH, J. K., REDFIELD, M. M. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure pressures: a comparative simultaneous Doppler –catheterization study. **Circulation**, n.102, p.1788-94, 2000.
- 36 APPLETON, Christopher P.; FIRSTENBERG, Michael S.; GARCIA, Mario J.; THOMAS, James D. The echodoppler evaluation of the left ventricular diastolic function. A current perspective. **Cardiol Clin**, v.18, n.3, p.513-546, 2000.
- 37 SHENG-JING, Dong; FUENTES, Lisa de las; BROWN, Angela L.; WAGGONER, Alan D.; EWALD, Gregory A.; DAVILA-ROMAN, Victor G. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with ecochocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. **J Am Soc Echocardiogr**, v.19, n.8, p.1017-1025, 2006.
- 38 LUBIEN, Emily; DeMaria, Anthony; KRISHNASWAMY, Padma; CLOPTON, Paul; KOON, Jen; KAZANEGRA, Radmila. et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. **Circulation**, n.105, p.595-601, 2002.
- 39 SHIMABUKURO, M.; HIGA, N.; OSHIRO, Y.; ASAHI, T.; TAKASU, N. Diastolic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.9, n.3, p.323-329, 2007.
- 40 VALLE, R.; BAGOLIN, E.; CANALI, C.; GIOVINAZZO, P.; BARRO, S.; ASPROMONTE, N. et al. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. **Eur J Echocardiography**, n.7, p.40-44, 2006.

## Apêndice A

### Termo de Consentimento de Livre Esclarecido

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, de uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, assine ao final deste documento em duas vias. Uma delas é sua e, a outra, do pesquisador responsável. Sua participação é importante, porém você não deve participar contra a sua vontade. Em caso de dúvida, você poderá procurar o Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (Imip) através do telefone 81 2122.4100.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA**

Título do projeto: Função Diastólica do Ventrículo na Presença da Diabetes Mellitus Gestacional  
Pesquisador responsável: Henrique Dória de Vasconcellos

Endereço e telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): Av. Cardoso de Sá, 125, Edifício Monte Carlo, apto 902, Centro, Petrolina/PE. Fones: 87 3862.4009 (res), 87 3861.2277 (cons), 87 8809.4603. Email: [henriquedoria@globo.com](mailto:henriquedoria@globo.com).

#### **A entrevistada está ciente que:**

1. O objetivo principal da pesquisa é identificar a presença de doença cardíaca em pacientes portadoras de diabetes na gestação. Para realizar esta avaliação, será realizado um exame físico cardiológico completo, eletrocardiograma (ECG), ultrassom cardíaco (ecodopplercardiograma) e dosagem sanguínea de uma substância produzida pelo próprio organismo (peptídeo natriurético atrial).
2. Foi comunicada dos riscos e desconfortos na coleta da amostra sanguínea para a dosagem do peptídeo natriurético atrial, tais como:
  - a) dor e hematoma no local da punção;
  - b) inflamação no local (flebite);
  - c) desconforto psicológico no ato da realização da punção venosa.
3. O seu nome será mantido em sigilo e não será divulgado nas publicações dos resultados.
4. Como benefício em participar desta pesquisa, você será submetida a uma avaliação cardiológica completa, podendo ser diagnosticada a presença de doenças cardíacas em fase inicial ou assintomáticas, sendo então instituído um tratamento médico adequado.
5. Caso seja diagnosticada alguma patologia cardiovascular, a mesma será tratada e acompanhada pelo pesquisador sem qualquer ônus para a paciente.
6. Você tem a liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Paciente \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data:

**PRESENCIAMOS A SOLICITAÇÃO DE CONSENTIMENTO, ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA E ACEITE DO SUJEITO EM PARTICIPAR.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Apêndice B****Instrumento de coleta de dados**

Número de identificação da paciente:		Data:
1. Nome:		
2. Idade:	3. Etnia:	4. Escolaridade:
5. Profissão:		
6. Endereço:		
7. Gestação/Para:	8. Idade gestacional:	
9. HDA:		
10. Antecedentes pessoais e familiares:		
11. Exame físico: Peso:                   Altura:                   IMC:                   PA:                   FC: Geral:  ACV:  AR:		
12. Dados ecodopplercardiográficos: 12.1 Medidas: (mm) AO:                   AE:                   S:                   PP:                   VED:                   VES:                   Massa: IMVE:                   FE:                   Volume AE: 12.2 Parâmetros doppler: (cm/s) E:                   A:                   E/A:                   TD:                   Triv:                   VP: PVs:                   PVd:                   PVar: Anel medial: Em:                   Am:                   Em/Am: Anel lateral: Em:                   Am:                   Em/Am: 13.3 Outros achados: ECG:		
13. Peptídeo natriurético atrial: Dosagem:		

## Apêndice C – Declaração de Aprovação do Comitê de Ética

Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



### DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1413 intitulado “**Função diastólica do ventrículo esquerdo na presença de diabetes mellitus gestacional**” apresentado pelo pesquisador **Henrique Dória de Vasconcelos** foi **APROVADO COM RECOMENDAÇÃO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 16 de abril de 2009, e tendo o pesquisador respondido posteriormente às solicitações exigidas, o projeto foi aprovado em definitivo.

Recife, 25 de maio de 2009.

  
**Dr. José Eutálio Cabral Filho**  
 Coordenador do Comitê de Ética  
 em Pesquisa em Seres Humanos do  
 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

## **Apêndice D – Trabalho publicado**

### **Title**

Association of cardiac structural and functional abnormalities with gestational diabetes

### **Authors**

Henrique Dória de Vasconcellos, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Antônio Marconi Leandro da Silva, MD, MSc<sup>1</sup>;  
Jeová Cordeiro de Moraes Júnior, MD<sup>1</sup>; Anderson da Costa Armstrong\*, MD, MSc, PhD<sup>1</sup>; Edgar  
Guimarães Victor\*, MD, PhD<sup>2</sup>.

### **Institutions**

<sup>1</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil; <sup>2</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

### **Corresponding author**

Henrique D. Vasconcellos

Address: Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco. Avenida José de Sá Maniçoba, s/n. Petrolina, Pernambuco, Brazil

Telephone/fax: +55 (87) 2101-6500

Email: henriquedoria@globo.com

### **Abstract**

#### *Introduction*

Pregnancy leads to changes in the cardiovascular system. Gestational diabetes relates to maternal and fetus later development of chronic cardiovascular diseases. We perform an exploratory analysis to assess the prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in pregnant women with gestational diabetes.

#### *Methods*

We enrolled 20 consecutive pregnant women with gestational diabetes and 30 healthy pregnant women as controls. Participants with age less than 18 years, previous gestational diabetes, hypertension, cardiac diseases, lung diseases, or medications other than vitamins were excluded. A comprehensive echocardiography protocol was performed in all participants, including 2D views, M-mode technique, flow assessment, and tissue Doppler imaging to acquire cardiac structural and functional parameters. A cross-sectional analysis was performed to assess relations of gestational diabetes with echocardiography-derived parameters.

### *Results*

Women with gestational diabetes had higher weight compared to normal pregnant participants, but the cardiovascular risk profile was similar in both groups. LV mass index was significantly higher in women with gestational diabetes when compared to normal pregnant controls, but the other echocardiography-derived parameters were similar in both groups. Gestational diabetes had significant predictive power on higher values of LV mass index, consistent after adjustment for anthropometrics, risk factors, and gynecological history.

### *Conclusion*

The presence of gestational diabetes has a consistent independent relation with higher values of LV mass index, but not with other measurements of LV systolic and diastolic function. Myocardial hypertrophy appears to be an early marker of gestational diabetes-related cardiac injury.

**Key-words:** gestational diabetes, cardiovascular dysfunction, left ventricular remodeling, echocardiography

### **Introduction**

Pregnancy leads to hemodynamic changes in the cardiovascular system. These hemodynamic changes relate to cardiac adaptive remodeling, persisting a long period after the termination of pregnancy. In addition, cardiovascular diseases are a major concern during pregnancy, being related to a high mortality risk.<sup>1</sup>

Diabetes is a strong risk factor for atherosclerosis and coronary artery disease.<sup>2</sup> Diabetes also relates to cardiac fibrosis and remodeling, which may be implicated in early subclinical cardiac dysfunction.<sup>3</sup> However, it is unclear how short-term exposition to diabetes affects the heart morphology and function.

The diagnosis of gestational diabetes is restricted to the pregnancy period, but has shown relation to cardiac abnormalities. In fact, pregnancy-related hyperglycemia appears to be associated to maternal weight and elevated blood pressure.<sup>4</sup> Maternal gestational diabetes also relates to susceptibility of the fetus to later develop cardiovascular risk factors.<sup>5</sup> Furthermore, few studies show how gestational diabetes may influence additional cardiac changes beyond the pregnancy-related adaptive response.

To aid understanding the associations of pregnancy-related diabetes and heart disease, we perform an exploratory analysis to assess the prevalence of cardiac remodeling and dysfunction in pregnant women with gestational diabetes.

## Methods

### *Study population*

In a tertiary care hospital specialized in women health, we enrolled 20 consecutive pregnant women with gestational diabetes and 30 healthy pregnant women as controls. The diagnoses of gestational diabetes was established following the Brazilian Society of Diabetes and Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics (FEBRASCO) criteria.<sup>6</sup> Exclusion criteria for

both groups were: age less than 18 years, previous gestational diabetes, hypertension, coronary disease, valvular heart diseases, rheumatic diseases, lung diseases and medications other than vitamins. Elected participants underwent physical examination to compute rest blood pressure, height, and weight. Additional information on previous heart disease and gestational age were self-reported. The institution's Ethical Committee approved the study and all patients signed an informed consent.

#### *Echocardiography Protocol*

A single expert performed and read all transthoracic echocardiograms. The images were obtained at rest with the patient in the supine and left lateral position, using a single scanner, Envisor C® (Philips, Andover, MA, USA). Image acquisition and analysis followed recommendations from the American Society of Echocardiography (ASE),<sup>7,8</sup> using standard tomography slices (parasternal longitudinal and transverse, apical, subcostal and suprasternal) and a multifrequency transducer 2 to 4 MHz, in harmonic mode.

Left atrium volume (LAV) was measured by biplane area-length method, using apical 2- and 4-chamber views, and then indexed by body surface area (BSA). Aortic root was assessed using M-mode echocardiography. LV mass was assessed using 2D-guided M-mode measurements and were also indexed by BSA. LV ejection fraction was determined by the Teicholz method, using 2D-guided M-mode measurements.

Pulsed Wave Doppler sample volumes (2mm) were located at the ends of the leaflets of the mitral valve and between the inlet and the LV outflow tract. Then, early diastolic influx peak (E) and late diastolic peak (A) were assessed. The isovolumetric relaxation time (IVRT) and the E wave deceleration time (DT) were also computed, and the E/A ratio was calculated. Mitral valve inflow also was assessed in 4-chamber views by color Doppler M-mode and the

propagation velocity (PV) was measured. Tissue Doppler imaging (TDI) was obtained from the septal and the lateral regions of the mitral annulus and then averaged to compute e' values.

#### *Statistical analysis*

Continuous variables were described by means and standard deviations (SD) and the categorical variables were reported as proportions. Univariate analysis compared echocardiography-derived parameters in participants with gestational diabetes and without gestational diabetes, using t-test or Wilcoxon rank-sum test. Multivariable analysis was conducted if any significance ( $p < 0.05$ ) found in univariate analysis. Multivariable linear regression models assessed the ability of gestational diabetes (independent variable) to predict significant echocardiography-derived parameters (dependent variable), adjusting for anthropometrics, known cardiovascular risk factors, and gynecological history. For this purpose, we used two models: Model 1 – adjusted for weight, age, and systolic blood pressure; Model 2 – Model 1 + number of pregnancies, number of deliveries, and gestational age. All cross-sectional analyzes were performed using STATA v. 11 software.

## **Results**

Women with gestational diabetes had higher weight, compared to normal pregnant women. Age and the cardiovascular risk profile were similar between groups (Table 1).

In the univariate analysis, LV mass index was significantly higher in women with gestational diabetes when compared to normal pregnant controls. A similar profile for women with gestational diabetes and controls was found for other echocardiography-derived parameters (Table 2).

Multivariable linear regression assessed the relations between gestational diabetes and LV mass index (Table 3). Presence of gestational diabetes showed significant predictive power on

higher values of LV mass index. These findings were consistent after adjusting for anthropometrics, risk factors, and gynecological history.

## Discussion

In this study, we investigate a group of women with gestational diabetes compared to a control of normal pregnant women and show their echocardiographic profiles. Gestational diabetes was consistently associated with left ventricular hypertrophy. Other echocardiography-derived cardiac parameters did not show significant relation with the presence of gestational diabetes.

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, often associated with endothelial dysfunction and atherosclerosis.<sup>2</sup> Gestational diabetes is defined as carbohydrate intolerance, in varying degrees of intensity, started or first diagnosed during pregnancy and its prevalence is around 7% of the pregnancies in Brazil.<sup>9,10</sup> Development of gestational diabetes is a predictor for future diagnosis of type II diabetes and metabolic syndrome.<sup>6</sup> However, the effects of gestational diabetes on cardiac structure and function are poorly understood.

Our study did not find significant associations of gestational diabetes with cardiac dysfunction, although a previous report has shown long-term relations between gestational diabetes and diastolic dysfunction.<sup>11</sup> Diabetes-related cardiac remodeling may be mediated by time of exposition to hyperglycemia.<sup>12</sup> Therefore, a longer follow-up could be needed to find cardiac dysfunction in our study, possibly related to an increase in interstitial cardiac fibrosis.<sup>3</sup>

Remarkably, the presence of gestational diabetes was a consistent predictor of left ventricular hypertrophy, as assessed by an increased LV mass index. In fact, echocardiography-derived LV mass and hypertrophy are validated, widely available, and accurate measurements.<sup>13</sup>

<sup>14</sup> Moreover, LV mass is a powerful predictor of major cardiovascular outcomes; even in early adulthood, when CV risk factors exposition is still incipient.<sup>15, 16</sup> Therefore, LV mass index raises as an early marker of cardiac remodeling in patients with gestational diabetes. Myocardial hypertrophy is an important marker of cardiac remodeling and may be presented in the earlier stages of gestational diabetes-related cardiac injury; while diastolic and systolic dysfunction appear later, after the heart loses its functional compensatory mechanisms.

In conclusion, we investigated a group of women with the diagnosis of gestational diabetes and identified a consistent independent relation between the presence of gestational diabetes and higher values of LV mass index. Measurements of LV systolic and diastolic function did not correlate to gestational diabetes in our study. Myocardial hypertrophy appears to be an early marker of gestational diabetes-related cardiac injury.

## References

1. Alonso-Gonzalez R, Swan L. Treating cardiac disease in pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2014;**10**(1):79-88; quiz 89-90.
2. Ladeia AM, Sampaio RR, Hita MC, Adan LF. Prognostic value of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;**5**(5):601-5.
3. Turkbey EB, Backlund JY, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PA, Lachin JM, Nathan DM, van der Geest RJ, Soliman EZ, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA. Myocardial Structure, Function, and Scar in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2011;**124**(16):1737-1746.
4. Kaul P, Savu A, Nerenberg KA, Donovan LE, Chik CL, Ryan EA, Johnson JA. Impact of gestational diabetes mellitus and high maternal weight on the development of diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a population-level analysis. *Diabet Med* 2014.
5. Chavey A, Ah Koon MD, Bailbe D, Movassat J, Portha B. Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2014.
6. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, Polanczyk CA, Junior CV, Gualandro DM, Malerbi DA, Moriguchi E, Borelli FA, Salles JE, Junior JM, Rohde LE, Canani LH, Cesar LA, Tambascia M, Zanella MT, Gus M, Scheffel RS, Dos Santos RD. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr* 2014;**6**:58.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification

- Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
8. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33.
  9. Maraschin Jde F. Classification of diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2012;771:12-9.
  10. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T, Brazilian Gestational Diabetes Study G. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1151-5.
  11. Freire CM, Nunes Mdo C, Barbosa MM, Longo JR, Nogueira AI, Diniz SS, Machado LJ, de Oliveira AR, Jr. Gestational diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(10):1251-6.
  12. Armstrong AC, Liu K, Lewis CE, Sidney S, Colangelo LA, Kishi S, Ambale-Venkatesh B, Arynclyn A, Jacobs DR, Jr., Correia LC, Gidding SS, Lima JA. Left atrial dimension and traditional cardiovascular risk factors predict 20-year clinical cardiovascular

75

- events in young healthy adults: the CARDIA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(8):893-9.
13. Armstrong AC, Gjesdal O, Almeida A, Nacif M, Wu C, Bluemke DA, Brumback L, Lima JA. Left ventricular mass and hypertrophy by echocardiography and cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Echocardiography* 2014;31(1):12-20.
  14. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynclyn A, Liu K, Stengel E, Sidney S, Lewis CE, Schreiner PJ, Shikany JM, Keck K, Merlo J, Gidding SS, Lima JA. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography* 2014.
  15. Armstrong AC, Gjesdal O, Wu C, Gidding S, Bluemke DA, Lima JA. Left ventricular mass assessed by Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance, cardiovascular outcomes, and medical practice. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5(8):11.
  16. Armstrong AC, Jacobs DR, Jr., Gidding SS, Colangelo LA, Gjesdal O, Lewis CE, Bibbins-Domingo K, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Goff DC, Jr., Liu K, Lima JA. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol* 2014;172(2):350-5.

## Tables

Table 1 – description of participant clinical characteristics

<b>Parameter</b>	<b>Cases (n = 20)</b>	<b>Controls (n = 30)</b>
	<b>(mean +/- SD)</b>	<b>(mean +/- SD)</b>
Age (years)	29.75 +/- 4.05	27.7 +/- 5.91
Weight* (Kg)	76.80 +/- 11.17	70.17 +/- 10.08
Height (m)	161.10 +/- 4.96	160.83 +/- 6.87
Number of pregnancies	2 +/- 1.17	1.73 +/- 0.83
Gestational age (weeks)	31.85 +/- 3.34	32.27 +/- 3.64
Heart Rate (beats per minute)	87.70 +/- 9.08	84.53 +/- 10.33
Systolic blood pressure (mmHg)	121.50 +/- 11.82	116.33 +/- 11.52
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.25 +/- 9.07	70.50 +/- 9.41
Gestational age (weeks)	32 +/- 3.3	32 +/- 3.6

\* p value = 0.034. For all other parameters, p value > 0.05

Table 2 – Description of echocardiography parameters in participants with gestational diabetes (n = 20) and normal pregnant women (n = 30)

<b>Parameter</b>	<b>Cases (n = 20)</b>	<b>Controls (n = 30)</b>	<b>Parameter</b>
	<b>(mean +/- SD)</b>	<b>(mean +/- SD)</b>	
Aortic root (mm)	28.4 +/- 2.9	27.9 +/- 2.9	0.525
LV mass index (g/ m <sup>2</sup> )	47.3 +/- 8.6	41.8 +/- 8.7	<b>0.031</b>
LVEF (%)	67.9 +/- 1.9	68.0 +/- 3.4	0.89
LA volume index (mL/m <sup>2</sup> )	16.8 +/- 2.3	16.3 +/- 2.0	0.44
E/A ratio	1.4 +/- 0.3	1.5 +/- 0.3	0.382
DT (ms)	164.6 +/- 33.3	164.9 +/- 33.4	0.977
IVRT (ms)	88.1 +/- 13.1	81.0 +/- 11.4	0.050
PV (cm/s)	70.4 +/- 17.3	71.2 +/- 12.2	0.862

e' medial (cm/s)	10.2 +/- 2.9	11.3 +/- 2.7	0.203
e' lateral (cm/s)	19.0 +/- 12.1	16.3 +/- 4.5	0.263
E / e'	6.68 +/- 2.3	6.66 +/- 1.6	0.507

LEGEND: LVEF – left ventricular ejection fraction; LA – left atrial; DT – deceleration time; IVRT – isovolumetric relaxation time; PV - propagation velocity; In E / E' ratio, e' is the average of medial and lateral e'.

Table 3 – Multivariable linear regression analysis (n = 50) for the association of gestational diabetes and left ventricular mass index (g/m2)

Parameter	MODEL 1		MODEL 2	
	Coeff	p	Coeff	p
Gestational diabetes	6.00	<b>0.033</b>	6.05	<b>0.036</b>
Weight (Kg)	0.04	0.743	-0.02	0.917
Age (years)	-0.16	0.531	-0.29	0.321
SBP (mmHg)	-0.08	0.514	-0.09	0.463
Number of pregnancies			4.45	0.175
Number of deliveries			-4.65	0.243
Gestational age (weeks)			-0.03	0.934

LEGEND: SBP - Systolic blood pressure. Model 1 – adjusted for weight, age, systolic blood pressure. Model 2 – Model 1 + number of pregnancies, number of deliveries, and gestational age.

**Apêndice E – Trabalho publicado (Original)**

**ORIGINAL ARTICLE**

# **ASSOCIATION OF CARDIAC STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES WITH GESTATIONAL DIABETES**

**Henrique Dória de Vasconcelos, MD, MSc<sup>a</sup>, Antônio Marconi Leandro da Silva, MD, MSc<sup>a,b</sup>,  
Jesóvá Cordeiro de Moraes Júnior, MD<sup>a,b</sup>, Anderson da Costa Armstrong,<sup>a</sup>MD, MSc, PhD<sup>a,b</sup>,  
Edgar Guimarães Victor,<sup>a</sup>MD, PhD<sup>a,c</sup>**

**Corresponding author:** Henrique D. Vasconcelos - henriquedoria@globo.com

**<sup>a</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil**

**<sup>b</sup> Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brazil**

**<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil**

## **Abstract**

**Introduction:** Pregnancy leads to changes in the cardiovascular system. Gestational diabetes relates to maternal and fetus later development of chronic cardiovascular diseases. We perform an exploratory analysis to assess the prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in pregnant women with gestational diabetes. **Methods:** We enrolled 20 consecutive pregnant women with gestational diabetes and 30 healthy pregnant women as controls. Participants with age less than 18 years, previous gestational diabetes, hypertension, cardiac diseases, lung diseases, or medications other than vitamins were excluded. A comprehensive echocardiography protocol was performed in all participants, including 2D views, M-mode technique, flow assessment, and tissue Doppler imaging to acquire cardiac structural and functional parameters. A cross-sectional analysis was performed to assess relations of gestational diabetes with echocardiography-derived parameters. **Results:** Women with gestational diabetes had higher weight compared to normal pregnant participants, but the cardiovascular risk profile was similar in both groups. LV mass index was significantly higher in women with gestational diabetes when compared to normal pregnant controls, but the other echocardiography-derived parameters were similar in both groups. Gestational diabetes had significant predictive power on higher values of LV mass index, consistent after adjustment for anthropometrics, risk factors, and gynecological history. **Conclusion:** The presence of gestational diabetes has a consistent independent relation with higher values of LV mass index, but notwithstanding other measurements of LV systolic and diastolic function. Myocardial hypertrophy appears to be an early marker of gestational diabetes-related cardiac injury.

**Keywords:** Gestational diabetes; Cardiovascular dysfunction; Left ventricular remodeling; Echocardiography.

## INTRODUCTION

Pregnancy leads to hemodynamic changes in the cardiovascular system. These hemodynamic changes relate to cardiac adaptive remodeling, persisting a long period after the termination of pregnancy. In addition, cardiovascular diseases are a major concern during pregnancy, being related to a high mortality risk.<sup>10</sup>

Diabetes is a strong risk factor for atherosclerosis and coronary artery disease.<sup>11</sup> Diabetes also relates to cardiac fibrosis and remodeling, which may be implicated in early subclinical cardiac dysfunction.<sup>12</sup> However, it is unclear how short-term exposition to diabetes affects the heart morphology and function.

The diagnosis of gestational diabetes is restricted to the pregnancy period, but has shown relation to cardiac abnormalities. In fact, pregnancy-related hyperglycemia appears to be associated to maternal weight and elevated blood pressure.<sup>13</sup> Maternal gestational diabetes also relates to susceptibility of the fetus to later develop cardiovascular risk factors.<sup>14</sup> Furthermore, few studies show how gestational diabetes may influence additional cardiac changes beyond the pregnancy-related adaptive response.

To aid understanding the associations of pregnancy-related diabetes and heart disease, we perform an exploratory analysis to assess the prevalence of cardiac remodeling and dysfunction in pregnant women with gestational diabetes.

## METHODS

### STUDY POPULATION

In a tertiary care hospital specialized in women health, we enrolled 20 consecutive pregnant women with gestational diabetes and 30 healthy pregnant women as controls. The diagnosis of gestational diabetes was established following the Brazilian Society of Diabetes and Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics (FEBRASCO) criteria.<sup>15</sup> Exclusion criteria for both groups were: age less than 18 years, previous gestational diabetes, hypertension, coronary disease, valvular heart

diseases, rheumatic diseases, lung diseases and medications other than vitamins. Elected participants underwent a physical examination to compute rest blood pressure, height, and weight. Additional information on previous heart disease and gestational age were self-reported. The institution's Ethical Committee approved the study and all patients signed an informed consent.

### ECHOCARDIOGRAPHY PROTOCOL

A single expert performed and read all transthoracic echocardiograms. The images were obtained at rest with the patient in the supine and left lateral position, using a single scanner; Envisor C<sup>®</sup> (Philips, Andover, MA, USA). Image acquisition and analysis followed recommendations from the American Society of Echocardiography (ASE),<sup>16</sup> using standard tomography slices (parasternal longitudinal and transverse, apical, subcostal and suprasternal) and a multifrequency transducer z to 4 MHz, in harmonic mode.

Left atrium volume (LAV) was measured by biplane area-length method, using apical z- and 4-chamber views, and then indexed by body surface area (BSA). Aortic root was assessed using M-mode echocardiography. LV mass was assessed using zD-guided M-mode measurements and were also indexed by BSA. LV ejection fraction was determined by the Teicholz method, using zD-guided M-mode measurements.

Pulsed Wave Doppler sample volumes (2mm) were located at the ends of the leaflets of the mitral valve and between the inlet and the LV outflow tract. Then, early diastolic influx peak (E) and late diastolic peak (A) were assessed. The isovolumetric relaxation time (IVRT) and the E wave deceleration time (DT) were also computed, and the E/A ratio was calculated. Mitral valve inflow also was assessed in 4-chamber views by color Doppler M-mode and the propagation velocity (PV) was measured. Tissue Doppler imaging (TDI) was obtained from the septal and the lateral regions of the mitral annulus and then averaged to compute  $\epsilon'$  values.

## STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were described by means and standard deviations (SD) and the categorical variables were reported as proportions. Univariate analysis compared echocardiography-derived parameters in participants with gestational diabetes and without gestational diabetes, using t-test or Wilcoxon rank-sum test. Multivariable analysis was conducted if any significance ( $p < 0.05$ ) found in univariate analysis. Multivariable linear regression models assessed the ability of gestational diabetes (independent variable) to predict significant echocardiography-derived parameters (dependent variable), adjusting for anthropometrics, known

cardiovascular risk factors, and gynecological history. For this purpose, we used two models: Model 1 – adjusted for weight, age, and systolic blood pressure; Model 2 – Model 1 + number of pregnancies, number of deliveries, and gestational age. All cross-sectional analyses were performed using STATA v. 11 software.

## RESULTS

Women with gestational diabetes had higher weight, compared to normal pregnant women. Age and the cardiovascular risk profile were similar between groups (Table 1).

Table 1 - Description of participant clinical characteristics

Parameter	Case (n = 30) (mean +/- SD)	Controls (n = 30) (mean +/- SD)
Age (years)	29.75 +/- 4.05	27.7 +/- 5.91
Weight* (Kg)	76.80 +/- 11.17	70.17 +/- 10.08
Height (m)	161.10 +/- 4.95	160.83 +/- 6.87
Number of pregnancies	2 +/- 1.17	1.73 +/- 0.83
Gestational age (weeks)	31.85 +/- 3.34	32.27 +/- 3.64
Heart Rate (beats per minute)	82.70 +/- 9.06	84.53 +/- 10.33
Systolic blood pressure (mmHg)	121.50 +/- 11.82	116.33 +/- 11.52
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.25 +/- 9.07	70.50 +/- 9.41
Gestational age (weeks)	32 +/- 3.3	32 +/- 3.6

\* p value = 0.02. For all other parameters, p value > 0.05.

In the univariate analysis, body mass index was significantly higher in women with gestational diabetes when compared to normal pregnant controls.

A similar profile for women with gestational diabetes and controls was found for other echocardiography-derived parameters (Table 2).

**Table 2 - Description of each echocardiography parameter in participants with gestational diabetes ( $n = 30$ ) and normal pregnant women ( $n = 30$ )**

PARAMETER	CASES ( $n = 30$ ) (MEAN $\pm$ SD)	CONTROLS ( $n = 30$ ) (MEAN $\pm$ SD)	P-VALUE
Aortic root (mm)	28.4 $\pm$ 2.9	27.9 $\pm$ 2.9	0.525
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	47.3 $\pm$ 8.6	41.8 $\pm$ 8.7	0.031
LVEF (%)	62.9 $\pm$ 1.9	65.0 $\pm$ 3.4	0.09
LA volume index (mL/m <sup>2</sup> )	16.8 $\pm$ 2.3	16.3 $\pm$ 2.0	0.44
E/A ratio	1.4 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.3	0.382
DT (ms)	164.6 $\pm$ 33.3	164.9 $\pm$ 33.4	0.977
IVRT (ms)	88.1 $\pm$ 13.1	81.0 $\pm$ 11.4	0.050
PV (cm/s)	70.4 $\pm$ 12.3	71.2 $\pm$ 12.2	0.842
a' medial (cm/s)	10.2 $\pm$ 2.9	11.3 $\pm$ 2.7	0.203
a' lateral (cm/s)	10.0 $\pm$ 12.1	16.3 $\pm$ 4.5	0.263
E / a'	6.68 $\pm$ 2.3	6.66 $\pm$ 1.6	0.507

LVEF - left ventricular ejection fraction; LA - left atrial; DT - deceleration time; IVRT - isovolumetric relaxation time; PV - propagation velocity; In E / E' ratio, a' is the average of medial and lateral a'.

Multivariable linear regression assessed the relations between gestational diabetes and LV mass index (Table 3). Presence of gestational diabetes showed significant predictive power on higher

values of LV mass index. These findings were consistent after adjusting for anthropometrics, risk factors, and gynecological history.

**Table 3 - Multivariable linear regression analysis ( $n = 50$ ) for the association of gestational diabetes and left ventricular mass index (g/m<sup>2</sup>)**

PARAMETER	MODEL 1		MODEL 2	
	Beta	P	Beta	P
Gestational diabetes	6.00	0.038	6.05	0.034
Weight (kg)	0.04	0.743	-0.02	0.917
Age (years)	-0.16	0.531	-0.29	0.321
SBP (mmHg)	-0.06	0.914	-0.09	0.463
Number of pregnancies			4.45	0.75
Number of deliveries			4.65	0.243
Gestational age (weeks)			-0.03	0.934

SBP - Systolic blood pressure. Model 1 = adjusted for weight, age, systolic blood pressure. Model 2 = Model 1 + number of pregnancies, number of deliveries, and gestational age.

## DISCUSSION

In this study we investigate a group of women with gestational diabetes compared to a control of normal pregnant women and show their echocardiographic profiles. Gestational diabetes was consistently associated with left ventricular hypertrophy. Other echocardiography-derived cardiac parameters did

not show significant relation with the presence of gestational diabetes.

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, often associated with endothelial dysfunction and atherosclerosis.<sup>20</sup> Gestational diabetes is defined

as carbohydrate intolerance, in varying degrees of intensity, started or first diagnosed during pregnancy and its prevalence is around 7% of the pregnancies in Brazil.<sup>1,3,4</sup> Development of gestational diabetes is a predictor for future diagnosis of type II diabetes and metabolic syndrome.<sup>5,6</sup> However, the effects of gestational diabetes on cardiac structure and function are poorly understood.

Our study did not find a significant association of gestational diabetes with cardiac dysfunction, although a previous report has shown long-term relations between gestational diabetes and diastolic dysfunction.<sup>1,4</sup> Diabetes-related cardiac remodeling may be mediated by time of exposition to hyperglycemia.<sup>1,4</sup> Therefore, a longer follow-up could be needed to find cardiac dysfunction in our study, possibly related to an increase in interstitial cardiac fibrosis.<sup>2,6</sup>

Remarkably, the presence of gestational diabetes was a consistent predictor of left ventricular hypertrophy, as assessed by an increased LV mass index. In fact, echocardiography-derived LV mass and hypertrophy are validated, widely available, and accurate measurements.<sup>7,8,9</sup> Moreover, LV mass is a powerful predictor of major cardiovascular outcomes; even in early adulthood, when CV risk factors exposition is still incipient.<sup>10-12</sup> Therefore, LV mass index rates as an early marker of cardiac remodeling in patients with gestational diabetes. Myocardial hypertrophy is an important marker of cardiac remodeling and may be presented in the earlier stages of gestational diabetes-related cardiac injury; while diastolic and systolic dysfunction appear later, after the heart loses its functional compensatory mechanisms.

In conclusion, we investigated a group of women with the diagnosis of gestational diabetes and identified a consistent independent relation between the presence of gestational diabetes and higher values of LV mass index. Measurements of LV systolic and diastolic function did not correlate to gestational diabetes in our study. Myocardial hypertrophy appears to be an early marker of gestational diabetes-related cardiac injury.

## REFERENCES

- Alonso-Gonzalez R, Serran L. Treating cardiac disease in pregnancy. *Women's Health*. 2014;10(1):79-88; quiz 89-90.
- Ladela AM, Sampalo RR, Hita MC, Adan LF. Prognostic value of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(5):601-5.
- Turkley EB, Backlund JT, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PP, Loach J, Metallo. Myocardial Structure, Function, and Scar in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2011;124(18):1737-1745.
- Kou R, Savo A, Hirschberg KA, Donovan LC, Chik CL, Ryan EA, Johnson JL. Impact of gestational diabetes mellitus and high maternal weight on the development of diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a population-level analysis. *Diabet Med*. 2014.
- Chavey A, Ahn Naon MD, Baliba D, Movassat J, Partha S. Maternal diabetes, programming of beta-cell disorders and intergenerational risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2014.
- Bertoluci MC, Amazoni-Mello A, Pires AC, Peixoto E, Schaan BD, Carameil B, Polanczyk CA et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
- Lang RM, Badregi M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Getto P, Giardina B, Giuffrida M, Hodge DO, Johnson KH et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gilbert TC, Marino PN, Oh JK, Smith CH, Waggoner AD et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;23(2):107-33.
- Manachin Jde F. Classification of diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2013;771:2-9.

10. Schmidt MI, Duncan BB, Reichert AJ, Branchtein L, Mates MC, Costa e Silva A, Spichler ER et al. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2003;24(7):1515-5.
11. Freire CM, Nunes M do C, Barbosa MM, Longo JR, Nogueira Al, Diniz SS, Machado LJ et al. Gestational diabetes is a condition of early diastolic abnormalities in young women. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1251-6.
12. Armstrong AC, Liu K, Lewis CE, Sidney S, Colangelo LA, Kishi S, Ambrosio-Venkatesh B et al. Left atrial dimension and traditional cardiovascular risk factors predict 30-year clinical cardiovascular events in young healthy adults: the CARDIA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(8):893-9.
13. Armstrong AC, Gjessdal O, Almeida A, Modl M, Wu C, Bluemke DA, Brumback L et al. Left ventricular mass and hypertrophy by echocardiography and cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Echo-cardiography*. 2014;31(12):213.
14. Armstrong AC, Ricotta D, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, Stengel E et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study Year 25 Examination Experience. *Echocardiography*. 2014.
15. Armstrong AC, Gjessdal O, Wu C, Gidding SS, Bluemke DA, Lima JA. Left ventricular mass assessed by Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):837-48.
16. Armstrong AC, Junior Jacobs DR, Gidding SS, Colangelo LA, Gjessdal O, Lewis CE, Bibbins-Domingo K et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):350-5.