

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: MEDICINA
Área de Concentração: Cardiologia

**MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS, FLUXOS ATRIOVENTRICULARES
E MOBILIDADE DO SEPTUM PRIMUM: MODIFICAÇÕES
EVOLUTIVAS E IMPLICAÇÕES FUNCIONAIS EM
FETOS NORMAIS E DE MÃES DIABÉTICAS**

Autor: Cora Firpo
Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky

*Tese submetida como requisito para obtenção do grau
de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Cardiologia, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul – UFRGS.*

Porto Alegre
Novembro, 2000

Catálogo na fonte:

F527m	Firpo, Cora
<p>Medidas ecocardiográficas, fluxos atrioventriculares e mobilidade do <i>septum primum</i>: modificações evolutivas e implicações funcionais em fetos normais e de mães diabéticas. Porto Alegre: UFRGS, 2000. 160 f.</p>	
<p>Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Medicina. Área de concentração – Cardiologia.</p>	
<p>Cardiologia fetal Ecocardiografia Desenvolvimento fetal</p>	
<p>CDU 616.12-073-0532</p>	

Bibliotecária responsável

Diana da Motta

CRB - 10 / 397

O presente trabalho foi realizado em duas instituições:

1. Divisão de Cardiologia Pediátrica, Instituto de Pesquisa Cardiovascular da Universidade da Califórnia, São Francisco, sob supervisão do Dr. Norman H. Silverman e com a colaboração do Dr. Julien I. E. Hoffman na análise estatística.
2. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho tem muitos co-autores. Gostaria de agradecer aos que mais colaboraram.

Aos meus colegas do grupo de cardiologia pediátrica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, Drs. Nestor Daudt, Joice Bertoletti, Paulo Zielinsky, Raul Rossi, Tzvi Bacaltchuuk, Estela Horowitz, Soraya Vinholes, Lúcia Zimmer e Rejane Dillenburg, pela grande parceria. Sem o suporte de um grupo de trabalho solidário, que divide as tarefas e reparte os compromissos, esse trabalho não seria o mesmo.

Ao Daudt, responsável por congregar esse grupo.

Ao Zielinsky, pela orientação perfeita, na medida exata.

À Estela, pela sua generosidade, qualidade que eu aprendi a reconhecer e admirar ao longo desses anos.

À Lúcia, pela grande ajuda nas mais diversas etapas. Ela acompanhou o trabalho desde o início e, nesse período, passou de minha aluna à minha professora.

Aos meus colegas da Unidade de Pesquisa e "vizinhanças", Carmem, Ângelo, Janice, Lúcia, Carlos, e Cristiane, pelo convívio agradável.

Ao Ângelo pela inestimável cooperação. Só as pessoas que gostam do que fazem conseguem esse resultado.

Às bolsista de iniciação científica, Samanta Alves e Juliana Risch, que colaboraram em diferentes fases.

À Vânia, pela pacienciosa assessoria na área de estatística.

Às funcionárias da Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia, pelo atendimento às gestantes.

À Silvia, pelo agendamento das pacientes.

Aos Drs. Stelamaris Luchese, Sinara Adam, Roberto Gianisella, Luis Henrique Nicoloso, Luis Henrique Gutieres, Luciana Piazza, que, em diversos momentos, participaram na realização dos exames e na coleta de dados.

À Dra. Polimara Spritzer, pela revisão final e pelo estímulo, em várias áreas, ao longo de uma amizade de muitos anos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO.....	12
SUMMARY	15
1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 ECOCARDIOGRAFIA FETAL.....	18
1.2 CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO CORAÇÃO DO FETO	23
1.2.1 Embriologia e Anatomia do Septo Atrial.....	23
1.2.2 Mobilidade do <i>Septum Primum</i> e Índice de Redundância.....	25
1.2.3 Fisiologia da Circulação Fetal.....	26
1.3 FUNÇÃO DIASTÓLICA.....	32
1.3.1 Fisiologia da Diástole.....	33
1.3.2 Avaliação Doppler-Ecocardiográfica da Função Diastólica	36
1.3.3 Função Diastólica no Feto	44
1.4 MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA.....	48
1.4.1 Miocardiopatia Hipertrófica em Filhos de Mães Diabéticas	49
2 OBJETIVOS	54
2.1 OBJETIVO GERAL.....	54
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
3 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DAS DIMENSÕES DO CORAÇÃO DO FETO ENTRE 12 E 32 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL	56
3.1 INTRODUÇÃO.....	57
3.2 PACIENTES E MÉTODOS	61
3.3 RESULTADOS	69
3.4 DISCUSSÃO.....	83

4 AVALIAÇÃO DOPPLER-ECOCARDIOGRÁFICA DA VELOCIDADE DE FLUXO ATRAVÉS DAS VALVAS ATRIOVENTRICULARES E VENTRÍCULO-ARTERIAIS ENTRE 12 E A 18 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL	90
4.1 INTRODUÇÃO.....	91
4.2 PACIENTES E MÉTODOS	94
4.3 RESULTADOS	97
4.4 DISCUSSÃO.....	103
5 MOBILIDADE DO SEPTUM PRIMUM: UMA ALTERNATIVA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM FETOS COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA	107
5.1 INTRODUÇÃO.....	108
5.2 PACIENTES E MÉTODOS	112
5.3 RESULTADOS	116
5.4 DISCUSSÃO.....	123
6 DISCUSSÃO.....	130
7 CONCLUSÕES.....	139
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

4-C	corte de 4-câmaras
A	onda de enchimento ventricular tardio
AD	átrio direito
AE	átrio esquerdo
ANOVA	analysis of variance
ant.post.	ântero-posterior
Ao	aorta
APD	artéria pulmonar direita
APE	artéria pulmonar esquerda
ASA	aneurisma de septo atrial
ATL	Advanced Tecnology Laboratories
bpm	batimentos por minuto
CA	canal arterial
CD	<i>crista dividens</i>
dP/dv	derivada de pressão / derivada de volume
dv/dP	derivada de volume / derivada de pressão
E	onda de enchimento ventricular precoce
ECG	eletrocardiograma
FC	freqüência cardíaca
FMD	fetos de mães diabéticas
FO	forame oval
FVA	fechamento da valva aórtica
HS	hipertrofia septal
IG	idade gestacional
IM	idade materna
IR	índice de redundância
Pd ₁	pressão diastólica inicial
SA	septo atrial
SIV	septo interventricular

sp	<i>septum primum</i>
SPSS	statistical program for social sciences
TAP	tronco da artéria pulmonar
TD	tempo de desaceleração
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
VCI	veia cava inferior
VCS	veia cava superior
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VM	valva mitral
VP	veia pulmonar
UCSF	University of California San Francisco
VT	valva tricúspide

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Diagrama dos átrios durante a embriogênese cardíaca.	24
Figura 1.2. Ecocardiograma fetal em projeção de 4-câmaras: <i>septum primum</i> protuindo para o interior do átrio esquerdo.....	25
Figura 1.3. Trajeto intra-atrial do sangue proveniente da veia cava inferior....	28
Figura 1.4. Trajeto da circulação fetal	30
Figura 1.5. Diagrama do fluxo mitral.	39
Figura 1.6. Diagrama dos diferentes padrões de anormalidade do fluxo transmitral.....	42
Figura 1.7. Registro Doppler-ecocardiográfico dos fluxos atrioventriculares no feto.	46
Figura 1.8. Ecocardiograma de feto de mãe diabética portador de hipertrofia septal.	51
Figura 3.1. Representação gráfica dos cortes e das medidas obtidas	65
Figura 3.2. Representação gráfica da excursão do <i>septum primum</i> para o interior do átrio esquerdo	67
Figura 3.3. Representação gráfica da frequência com que foram obtidas as medidas das cavidades cardíacas.e paredes ventriculares.....	72
Figura 3.4. Representação gráfica da frequência com que foram obtidas as medidas das diversas estruturas em um corte do eixo curto.	73
Figura 3.5. Representação gráfica da frequência com que foram obtidas as medidas das cavidades esquerdas em um corte do eixo longo e da aorta em um corte sagital.	74
Figura 3.6. Correlações entre as dimensões das cavidades esquerdas obtidas em um corte de 4-câmaras e a idade gestacional.	75
Figura 3.7. Correlações entre as dimensões das cavidades direitas obtidas em um corte de 4-câmaras e a idade gestacional.	76

Figura 3.8. Correlações entre as dimensões das paredes ventriculares obtidos em um corte de 4 câmaras e a idade gestacional.	77
Figura 3.9. Correlações entre dimensões vasculares obtidas em um corte do eixo curto e a idade gestacional.	78
Figura 3.10. Correlações entre dimensões do anel aórtico e do átrio direito obtidos em um corte do eixo curto e a idade gestacional.	79
Figura 3.11. Correlações entre as dimensões das cavidades esquerdas e do anel aórtico obtidas em um corte do eixo longo e a idade gestacional.	80
Figura 3.12. Correlações entre as dimensões vasculares obtidas em um corte sagital e a idade gestacional.	81
Figura 3.13. Correlação entre o índice de redundância e a idade gestacional.	82
Figura 3.14. Comparação entre o nomograma da espessura do septo interventricular obtido por Zielinsky e colaboradores por modo M e no estudo atual por ecocardiograma bidimensional.....	87
Figura 4.1. Correlação entre a velocidade de fluxo mitral e a idade gestacional.	98
Figura 4.2. Correlação entre a velocidade do fluxo tricúspide e a idade gestacional.	99
Figura 4.3. Correlação entre a relação E/A e a idade gestacional.	100
Figura 4.4. Correlação entre as velocidades de fluxo nas vias de saída ventriculares e a idade gestacional.	102
Figura 5.1. Comparação entre o IR de FMD com HS (grupo 1), FMD sem HS (grupo 2) e fetos normais (grupo 3).	118
Figura 5.2. Comparação entre o IR de FMD com HS (grupo 1), FMD sem HS (grupo 2) e fetos normais, entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.	120
Figura 5.3. Correlação entre o IR e a espessura do SIV em FMD com HS entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Número de exames realizados em cada período gestacional.	69
Tabela 3.2. Número de estruturas cardíacas medidas nos diversos cortes, em diferentes idades gestacionais.....	71
Tabela 4.1. Número de estudos obtidos em cada valva, de acordo com a idade gestacional.....	97
Tabela 5.1. Características dos grupos estudados	116
Tabela 5.2. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas.	117
Tabela 5.3. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas, com idade gestacional entre 21 e 32 semanas.	119
Tabela 5.4. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas, entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.	120
Tabela 5.5. Coeficientes de correlação (r) entre espessura do SIV, IR e parâmetros de função diastólica em FMD c/ HS entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.	121

RESUMO

A ecocardiografia fetal tem contribuído de forma significativa para o desenvolvimento da cardiologia fetal. Avanços tecnológicos proporcionam equipamentos que permitem diagnósticos cada vez mais acurados e mais precoces, tornando possível o tratamento neonatal planejado e, muitas vezes, pré-natal.

O presente trabalho foi desenvolvido em três etapas distintas, estudando o coração de fetos normais e de fetos portadores de miocardiopatia hipertrófica secundária ao diabetes materno, através da Doppler-ecocardiografia fetal transabdominal.

Na primeira etapa foram estudados 124 fetos normais, com idade gestacional entre 12 e 32 semanas. Usando diversas projeções, foram determinadas as dimensões das cavidades cardíacas, a espessura das paredes ventriculares e do septo ventricular e o tamanho dos grandes vasos da base, das veias cavas e do canal arterial. Também foi avaliada a mobilidade do *septum primum* através de um índice que chamamos índice de redundância. Foram elaborados nomogramas com as medidas normais das múltiplas estruturas, com intervalos de confiança de 95%. A frequência com que foi

possível determinar as medidas fetais aumentou significativamente com a idade gestacional até a 18ª semana. Foi definida como 16 semanas a idade gestacional a partir da qual as medidas das diversas estruturas do coração do feto podem ser realizadas rotineiramente.

Na segunda etapa deste trabalho foi avaliada a velocidade de fluxo através das valvas cardíacas de 86 fetos normais entre 12 e 18 semanas de idade gestacional. O pico de velocidade através das valvas aórtica e pulmonar aumentou significativamente durante o período estudado. A velocidade aumentou de forma menos significativa através das valvas mitral e tricúspide. A análise do fluxo mitral e tricúspide mostrou que a relação E/A manteve-se menor do que 1 para ambas as valvas.

Na última etapa estudamos comparativamente 22 fetos de mães diabéticas com hipertrofia do septo interventricular, 31 fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal e 26 fetos de mães com glicemia normal e anatomia cardíaca normal para avaliar o índice de redundância do *septum primum* e índices Doppler-ecocardiográficos de função diastólica nos três grupos. A idade gestacional variou de 21 a 37 semanas. O índice de redundância foi menor em fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal, intermediário em fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal e maior no grupo controle, porém essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Posteriormente os grupos foram divididos em 2 subgrupos, o primeiro incluindo fetos até 32 semanas e o segundo com fetos acima desta idade gestacional. Após 32 semanas, o índice de redundância do *septum primum* foi menor em fetos com hipertrofia septal secundária ao diabetes materno do que em fetos dos outros 2 grupos. Essa

diferença foi significativa ($p=0,01$ e $p=0,03$, respectivamente). Houve correlação inversa entre o índice de redundância do *septum primum* e a espessura do septo interventricular em fetos portadores de hipertrofia septal secundária ao diabetes materno após 32 semanas de idade gestacional ($r= -0,7$). Os índices de função diastólica não mostraram diferença significativa nos três grupos estudados, nem mostraram correlação com o índice de redundância. Esses resultados sugerem que o índice de redundância do *septum primum* possa ser investigado como um novo parâmetro para avaliar função diastólica no feto.

SUMMARY

Echocardiography has significantly contributed to the development of fetal cardiology. Technical advances have allowed the earlier and more accurate diagnoses, making it possible to plan neonatal and even prenatal treatment.

This study was carried out in three stages. The hearts of both normal fetuses as well as those with hypertrophic cardiomyopathy secondary to maternal diabetes were studied by means of transabdominal fetal Doppler-echocardiography.

In the first stage, 124 normal fetuses with gestational ages between 12 and 32 weeks were studied. Dimensions of the cardiac chambers, thickness of the ventricular walls and ventricular septum, and size of the great vessels, caval veins and *ductus arteriosus* were established by using different views. At the same time the *septum primum* mobility was assessed by means of a previously described redundancy index. Curves were drawn showing the normal measurements of these structures, using 95% confidence limits. The frequency with which it was possible to determine the fetal measurements increased significantly up to the 18th week. The 16th week was defined as the cut off gestational age for routinely measure fetal cardiac structures.

The second stage consisted of the assessment of the flow velocity across cardiac valves in 86 normal fetuses aged 12 through 18 weeks. Peak velocity through the aortic and pulmonary valves increased significantly while the increase in transmitral and tricuspid valves velocity was less marked. Analysis of both mitral and tricuspid flows showed that the E/A ratio remained below 1 for both valves.

In the final stage of this project we carried out a comparative study of 22 fetuses of diabetic mothers with ventricular septal hypertrophy, 31 fetuses of diabetic mothers without ventricular septal hypertrophy and 26 fetuses of mothers with normal glycemia and normal cardiac anatomy, in order to assess the redundancy index of the *septum primum* and the Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in the three groups. Gestational age varied from 21 to 37 weeks. Although the redundancy index was lower in fetuses from diabetic mothers with septal hypertrophy, intermediate in fetuses from diabetic mothers without septal hypertrophy and higher in the control group, the differences were not statistically significant. These groups were then arbitrarily subdivided into 2 subgroups, the first consisting of fetuses aged up to 32 weeks and the second aged over 32 gestational weeks. After 32 weeks, the *septum primum* redundancy index was significantly lower in fetuses with septal hypertrophy due to maternal diabetes than in the other 2 groups ($p=0.01$ and $p=0.03$, respectively). There was an inverse correlation between the *septum primum* redundancy index and thickness of the interventricular septum in fetuses with septal hypertrophy secondary to maternal diabetes after the 32nd gestational week ($r=-0.7$). There was neither a significant difference in the diastolic function

indices between the three groups nor any correlation with the *septum primum* redundancy index. These results suggest that redundancy index of the septum primum may be a new parameter for the assessment of diastolic function in the fetus.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ECOCARDIOGRAFIA FETAL

A ecocardiografia ocasionou verdadeira revolução na cardiologia pediátrica e contribuiu de forma decisiva para mudar a história das cardiopatias congênitas, na medida em que proporciona um diagnóstico preciso através de um método não invasivo.

A ecocardiografia fetal permitiu aos cardiologistas pediátricos, estender ao feto muitos dos cuidados que eram oferecidos à criança cardiopata, possibilitando o diagnóstico pré-natal de doenças cardiovasculares e, em algumas situações, propiciando o tratamento intra-útero (1,2). Representa uma situação particular dentro da ecocardiografia, com vantagens e limitações específicas. Se, por um lado, examinamos um paciente que pode se apresentar em constante movimento, por outro lado, podemos também estudá-lo a partir do dorso, obtendo imagens através dos pulmões cheios de líquido (3).

A parte inicial do exame ecocardiográfico do feto deve ser orientada para estabelecer a posição fetal. A posição da cabeça e do corpo devem ser definidas para orientar o examinador no sentido de determinar esquerda/direita,

superior/inferior, anterior/posterior. Após determinar a orientação do feto no interior do útero grávido, passa-se a avaliar o tórax fetal em múltiplos ângulos.

Assim como na ecocardiografia pós-natal, é essencial compreender a relação espacial entre o coração, os grandes vasos e as demais estruturas do tórax. Em função da posição assimétrica do coração no tórax, os principais eixos do coração são diferentes dos principais eixos do corpo e os planos ortogonais utilizados para descrever diversas estruturas do corpo não coincidem com os planos ortogonais do coração. Quatro janelas acústicas são classicamente utilizadas durante o ecocardiograma tradicional: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal. Alguns dos cortes ecocardiográficos padronizados, como o paraesternal e o apical, têm orientação coincidente com os eixos cardíacos. Os planos ortogonais obtidos a partir destas janelas são descritos como corte do eixo longo, corte do eixo curto e corte de quatro câmaras. As janelas subcostal e supra-esternal proporcionam imagens em planos mais próximos aos eixos principais do corpo e por isso são descritos em termos de plano sagital, coronal e transversal. Através do abdome materno ou via vaginal, é possível obter imagens do coração fetal equivalentes às tradicionalmente descritas, que servem como referência, além de inúmeras outras incidências não disponíveis após o nascimento.

O ecocardiograma modo M permite um registro gráfico das estruturas cardíacas e de sua movimentação. Essa nomenclatura (modo M) é uma abreviatura de uma expressão em inglês _ “TM” ou “time-motion mode” (4). Registrando simultaneamente a atividade atrial e ventricular, é obtida uma inscrição análoga à do eletrocardiograma para o estudo das arritmias fetais,

embora essa avaliação seja de fenômenos mecânicos e não elétricos. Além da detecção da arritmia, é possível fazer o diagnóstico diferencial entre os distintos distúrbios do ritmo cardíaco para orientar a terapêutica intra-útero, se necessária (5,6).

A Doppler-ecocardiografia permite a análise da função de diversas estruturas cardíacas através da determinação da velocidade dos fluxos sanguíneos (7). As arritmias também podem ser avaliadas pela velocidade dos fluxos (8).

O mapeamento a cores, através de uma convenção, nos permite determinar a direção e o sentido do fluxo.

A ecocardiografia fetal é, habitualmente, realizada a partir da 18ª semana de gestação. A tecnologia disponível atualmente, permite a realização de estudos ecocardiográficos em fases cada vez mais precoces.

Alguns fatores de risco para cardiopatias congênitas constituem-se em indicações formais para a realização de ecocardiografia fetal. Estes fatores de risco podem ser divididos em três grandes grupos: fetais, maternos e referentes a história familiar (Quadro 1.1)(9-11).

No entanto, o maior número absoluto de casos de cardiopatias congênitas ocorre em gestações sem nenhum dos fatores de risco citados. Em consequência, as malformações cardíacas são, entre as anomalias graves, as que mais freqüentemente deixam de ser detectadas durante o período pré-natal. Como estas cardiopatias, se não diagnosticadas, podem representar um aumento do risco de mortalidade neonatal, a conduta de realizar

ecocardiografia fetal apenas em gestantes de risco tem sido recentemente revisada (12,13).

Quadro 1.1.
Fatores de Risco para a Presença de Anormalidades Cardíacas na
Ecocardiografia Fetal

<p>• FATORES DE RISCO FETAIS</p> <p>Suspeita de anomalia cardíaca na ultra-sonografia obstétrica</p> <p>Anomalias extracardíacas_ malformações de outros sistemas orgânicos</p> <p>Anomalias cromossômicas</p> <p>Arritmias cardíacas: Ritmo irregular</p> <p style="padding-left: 40px;">Taquicardia (FC>200 bpm)</p> <p style="padding-left: 40px;">Bradicardia (exceto periódica)</p> <p>Evidências de acúmulo de líquido pleural, pericárdico, ou peritoneal à ultra-sonografia obstétrica</p> <p>Retardo de crescimento intra-uterino</p>
<p>• FATORES DE RISCO MATERNO</p> <p>Cardiopatía congênita</p> <p>Uso de drogas: Carbonato de Lítio</p> <p style="padding-left: 40px;">Anfetaminas</p> <p style="padding-left: 40px;">Álcool</p> <p style="padding-left: 40px;">Anticonvulsivantes (Fenitoína, Trimetadiona, Carbamazepina, Valproato)</p> <p style="padding-left: 40px;">Isotretinoína</p> <p style="padding-left: 40px;">Quimioterápicos</p> <p style="padding-left: 40px;">Hormônios</p> <p style="padding-left: 40px;">Indometacina (no 3º trimestre)</p> <p>Distúrbios metabólicos: Diabetes mellitus (prévio ou gestacional)</p> <p style="padding-left: 40px;">Fenilcetonúria</p> <p>Idade acima de 35 anos</p> <p>Infecções virais</p> <p>Colagenose</p> <p>Polidrâmnio</p> <p>Oligodrâmnio</p>
<p>• FATORES DE RISCO FAMILIARES</p> <p>História de cardiopatía congênita: em gestações prévias</p> <p style="padding-left: 40px;">em parentes de primeiro grau</p> <p>História de síndromes familiares associadas à presença de cardiopatías congênitas (ex: Noonan, Williams, esclerose tuberosa).</p>

Modificado de Friedman e colaboradores (9) e May e colaboradores(11)

Feito o diagnóstico intra-uterino de cardiopatia congênita que irá necessitar atendimento cardiológico precoce, o nascimento deve ser programado para ocorrer em centro especializado. Evita-se assim o transporte de um recém-nascido criticamente doente, que é sempre de alto risco.

1.2 CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO CORAÇÃO DO FETO

1.2.1 Embriologia e Anatomia do Septo Atrial

O aparecimento dos septos cardíacos representa um contínuo sistema de protruções que ocorre em conexão com o desenvolvimento da forma externa das paredes cardíacas. Os bordos livres dessas protruções crescem, uns em direção aos outros, até o ponto em que se fundem (14).

A septação dos dois átrios inicia-se quando o *septum primum* começa a crescer a partir da porção póstero-superior da parede da cavidade comum, em direção à junção atrioventricular, onde os coxins endocárdicos em desenvolvimento estão separando os átrios e os ventrículos (15).

O *septum primum* é uma fina membrana com fenestrações na sua porção média, que separa parcialmente os dois átrios. A porção baixa do *septum primum* se funde com o tecido dos coxins endocárdicos (16).

Posteriormente, se desenvolve o *septum secundum*, paralelo e à direita do anterior. Inicia-se na região póstero-superior da parede atrial e também cresce em direção à junção atrioventricular. Tem um bordo semilunar cuja porção ântero-inferior é côncava e cobre só parcialmente o orifício central do *septum primum*. Esse bordo forma a *crista dividens* do coração fetal.

O espaço entre a *crista dividens* e o bordo livre do *septum primum* chama-se forame oval. Esse orifício somente se fechará após o nascimento, por aposição dessas duas estruturas (17) (Figura 1.1).

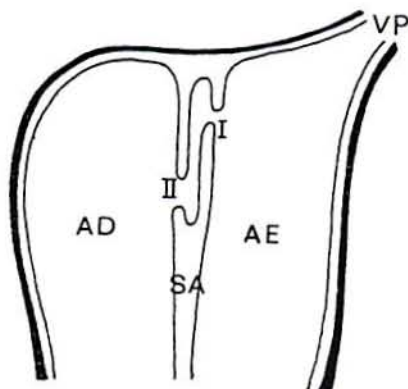


Figura 1.1 - Diagrama dos átrios durante a embriogênese cardíaca. SA=septo atrial; I=septum primum; II=septum secundum; AD=átrio direito; AE=átrio esquerdo; VP=veia pulmonar.

Durante a vida fetal o *septum primum* funciona como válvula para fechar o forame oval, quando ocorre a contração atrial. Na diástole, ele protrui para dentro do átrio esquerdo, permitindo o máximo de abertura e de fluxo no sentido da direita para a esquerda. Essa protrusão é utilizada como referência para identificar o átrio esquerdo ao exame ecocardiográfico fetal (9,18). (Figura 1.2).

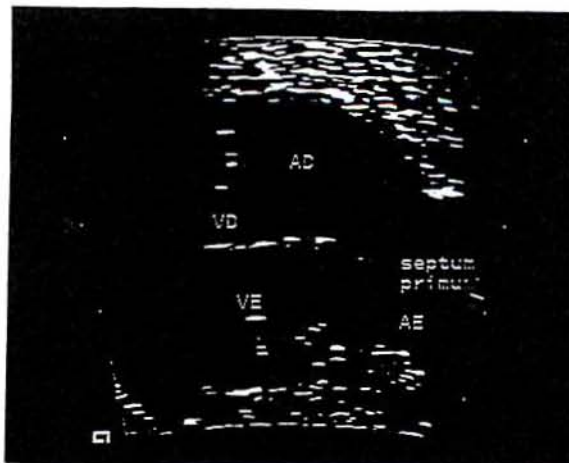


Figura 1.2 - Ecocardiograma fetal em projeção de 4-câmaras: *septum primum* protuindo para o interior do átrio esquerdo. AD=átrio direito; AE=átrio esquerdo; sp=*septum primum*; VD=ventrículo direito; VE=ventrículo esquerdo.

1.2.2 Mobilidade do *Septum Primum* e Índice de Redundância

Habitualmente, o diâmetro do forame oval é aproximadamente igual ao diâmetro aórtico (19) ou um pouco menor (20,21). Um forame oval restritivo (diâmetro menor do que 2 mm de abertura máxima) (22,23), tem sido associado a hipoplasia de cavidades esquerdas, aneurismas congênitos do septo interatrial, taquicardia fetal supraventricular e insuficiência cardíaca intra-uterina (24-26).

Aneurisma de septo atrial (ASA) é uma nomenclatura habitualmente utilizada após o nascimento, para designar uma patologia cujos critérios diagnósticos foram bem estabelecidos por Hanley e colaboradores (27). A incidência de ASA em adultos varia de 0,2 a 1% (27-29). Em recém-nascidos essa incidência se eleva até 4,9% (28), o que leva a supor que muitos desses aneurismas involuem espontaneamente (28,30). Embora faltem dados epidemiológicos e critérios pré-natais adequados, parece ser mais freqüente

uma membrana do forame oval redundante durante a vida fetal do que um aneurisma da fossa oval após o nascimento (31).

Ainda que os parâmetros diagnósticos não sejam uniformemente definidos na literatura, existe uma associação entre *septum primum* classificado como excessivamente redundante nas diferentes séries relatadas e a presença de arritmia cardíaca fetal (31-33).

Em trabalhos prévios estudamos a mobilidade do *septum primum*, sua evolução durante a vida intra-uterina (34) e sua relação com a presença de extra-sístoles atriais (35,36). Para avaliar quantitativamente a excursão do *septum primum* a cada ciclo cardíaco, criamos um índice que relaciona sua máxima excursão, ao diâmetro atrial esquerdo, ao qual chamamos índice de redundância (IR).

A partir de dados observacionais, durante a realização de ecocardiogramas fetais de rotina, realizamos um estudo piloto que indicou mobilidade do *septum primum* diminuída em fetos com hipertrofia do septo interventricular secundária ao diabetes materno (37). Foi levantada a hipótese de que essa menor mobilidade da membrana do forame oval pudesse estar relacionada a alterações do enchimento ventricular. Esta hipótese foi testada em um dos estudos aqui apresentados como parte desta tese.

1.2.3 Fisiologia da Circulação Fetal

Existem diferenças anatômicas e funcionais importantes entre a circulação fetal e após o nascimento. Durante a vida fetal a troca de gases se faz ao nível

da placenta. O sangue daí proveniente através da veia umbilical tem uma pressão parcial de oxigênio de 32 a 35 mm Hg (15) e a saturação de oxigênio é cerca de 80%. Parte do fluxo da veia umbilical entra na veia porta e só depois de passar pelo fígado, atinge a veia cava inferior através das veias hepáticas. Aproximadamente 60% do retorno venoso umbilical atinge a cava inferior diretamente através do ducto venoso, o que representa um curto-circuito. O sangue da veia cava inferior é o que tem maior conteúdo de oxigênio na circulação fetal.

A anatomia do septo interatrial do feto propicia o direcionamento de parte desse sangue com conteúdo de oxigênio relativamente alto para o átrio esquerdo através do forame oval (38,39). Aproximadamente 30% do fluxo da veia cava inferior passa diretamente para o átrio esquerdo, onde se junta ao retorno venoso pulmonar, que representa apenas 8% do total do retorno venoso ao coração (Figura 1.3).

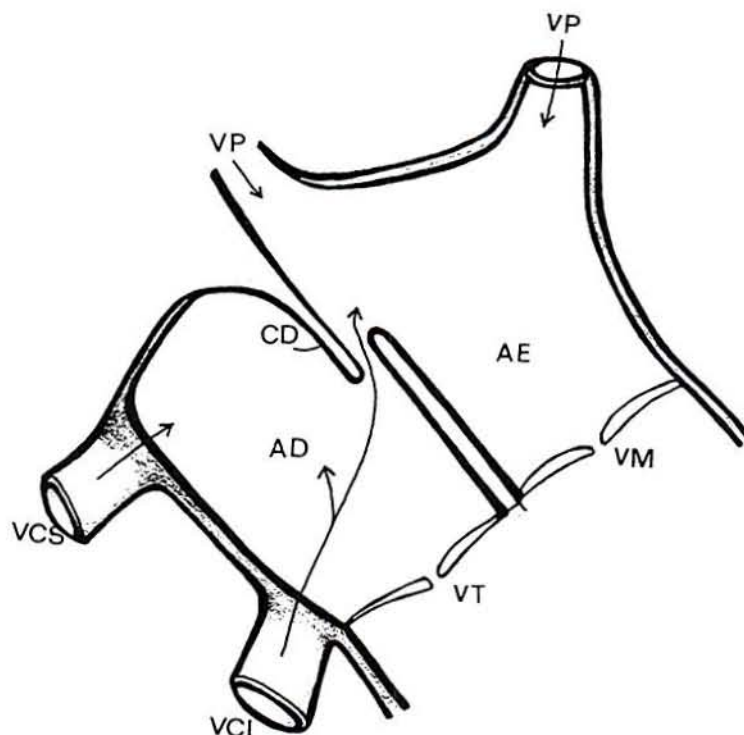


Figura 1.3 - Trajeto intra-atrial do sangue proveniente da veia cava inferior. AD=átrio direito; AE=átrio esquerdo; VCS=veia cava superior; VCI=veia cava inferior; VP=veia pulmonar; CD=crista divisora; VT=válvula tricúspide; VM=válvula mitral.

O restante do fluxo da veia cava inferior se mistura com o fluxo da veia cava superior e do seio coronário, no átrio direito, e passa através da valva tricúspide para o ventrículo direito e daí para o tronco da artéria pulmonar. Apenas 3% ou menos do sangue proveniente da veia cava superior passa para o átrio esquerdo (15,40). A análise dos fluxos atriais através de Doppler e mapeamento a cores mostrou, recentemente, que esse fluxo é bidirecional (19,21), porém, a passagem de sangue da esquerda para a direita é pequena e restrita ao fim da diástole ventricular.

Do sangue que chega ao tronco da artéria pulmonar, pequena parcela vai para o pulmão e, o restante, através do ducto arterial, atinge a aorta descendente.

O sangue que chega ao ventrículo esquerdo e que será ejetado na aorta ascendente para perfundir miocárdio, membros superiores, cabeça e pescoço é mais rico em oxigênio do que o da aorta descendente. Grande parte do sangue da aorta descendente, que é mais dessaturado, vai até a placenta através das artérias umbilicais que emergem das artérias ilíacas externas.

Na circulação fetal, os circuitos estão dispostos em paralelo e existem três grandes *shunts*: ao nível do forame oval, do ducto arterial e do ducto venoso (Figura 1.4).

No momento do nascimento existem modificações abruptas. A circulação sistêmica e a circulação pulmonar passam a funcionar em série. Os curto-circuitos deixam de funcionar em horas ou dias. As trocas gasosas passam a ocorrer no pulmão e a placenta é eliminada. A resistência pulmonar cai e o fluxo pulmonar aumenta (20). O ducto arterial apresenta uma constrição e, normalmente, está funcionalmente fechado em 48 horas. O ducto venoso está fechado num período de 3 a 7 dias.

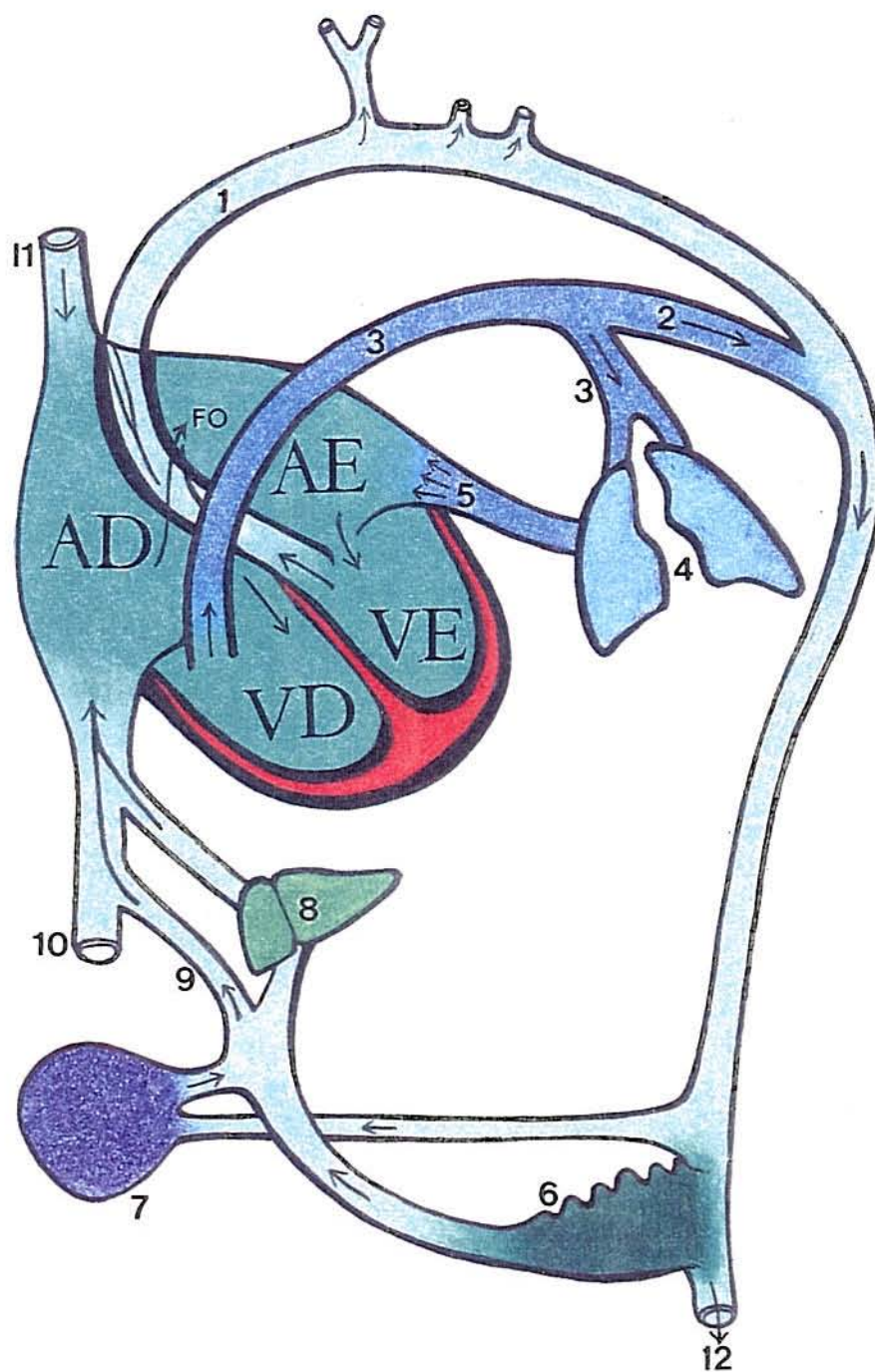


Figura 1.4 - Trajeto da circulação fetal. VD=ventrículo direito; VE= ventrículo esquerdo; FO=forame oval; 1=aorta; 2=ducto arterial; 3=artéria pulmonar; 4=pulmões; 5=veias pulmonares; 6=placenta; 7=aparelho gastro-intestinal; 8=fígado; 9=ducto venoso; 10=veia cava inferior; 11=veia cava superior; 12=membros inferiores.

Com a remoção da placenta, há uma diminuição do retorno venoso ao átrio direito. Ao mesmo tempo, o incremento do fluxo pulmonar aumenta o retorno venoso ao átrio esquerdo. Essas alterações de volume provocam alterações de pressão nos átrios. O átrio esquerdo passa a ter uma pressão um pouco mais elevada que o átrio direito, o que ocasiona o fechamento funcional do forame oval por aposição dos bordos livres do *septum primum* e do *septum secundum*. O que era forame oval passa a ser uma depressão do septo interatrial denominada fossa oval (41). Em algumas crianças, mesmo sem cardiopatia, o fechamento pode não ser absoluto e haver passagem de sangue da esquerda para a direita durante vários meses após o nascimento (42). Embolia paradoxal na vida adulta sugere a presença de forame oval patente (43,44).

1.3 FUNÇÃO DIASTÓLICA

O débito cardíaco depende da capacidade do coração de se contrair para ejetar sangue a cada sístole e da sua capacidade de relaxar para se encher a cada diástole. A função diastólica é a capacidade do miocárdio ventricular de relaxar após a ejeção e permitir a entrada de sangue(45). O papel da disfunção sistólica no aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca é reconhecido e estudado desde longa data, pois historicamente sempre foi mais valorizada a função sistólica do coração como bomba. Somente nas últimas décadas a função diastólica começou a ser estudada de forma mais pertinente e sistemática, demonstrando-se que alterações funcionais nesta fase do ciclo cardíaco contribuem de forma importante para o aparecimento de sintomas em pacientes com diferentes tipos de cardiopatias(46-56). Em muitos casos as alterações diastólicas precedem as alterações sistólicas, com evidentes implicações clínicas no tratamento precoce destes pacientes(57). No entanto, a exata contribuição da disfunção diastólica na morbidade e mortalidade de muitas patologias não foi ainda determinada e não dispomos até o presente momento de um método que avalie de forma abrangente e precisa a função diastólica.

A Doppler-ecocardiografia, estudando as velocidades de fluxo em diferentes níveis, oferece uma alternativa não invasiva de grande utilidade para avaliação do desempenho ventricular diastólico(45,58-77).

1.3.1 Fisiologia da Diástole

A diástole constitui-se de uma seqüência de eventos complexos e inter-relacionados em que vários fatores contribuem. Na tentativa de melhor compreender a função diastólica, cada um dos elementos que contribuem para o enchimento ventricular deve ser analisado. O termo “diastologia” tem sido utilizado para designar o estudo do relaxamento ventricular e da dinâmica de enchimento dos ventrículos de forma integrada à prática clínica(76,78).

Do ponto de vista clínico, a diástole compreende o período de tempo entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas atrioventriculares. Tradicionalmente, o período diastólico tem sido dividido em quatro fases:

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento da valva semilunar e a abertura da valva atrioventricular. Nesta fase não há entrada de fluxo e o volume ventricular permanece inalterado.

2. Fase de enchimento rápido: com a abertura da valva atrioventricular inicia-se o enchimento ventricular; a velocidade do fluxo atrioventricular apresenta uma aceleração precoce até atingir um pico. A velocidade do fluxo nesta fase está relacionada diretamente ao processo de relaxamento ventricular(79).

3. Fase de enchimento lento: quando o ventrículo atinge determinado volume e pressão, a velocidade do fluxo começa a diminuir. A quantificação dessa diminuição de velocidade de enchimento é estabelecida pelo chamado tempo de desaceleração. A complacência ventricular é o grande determinante

da velocidade do fluxo nesta fase(79). Esta etapa de enchimento lento que ocorre na porção média da diástole é denominada diástase.

4. Contração atrial: no final da diástole, a contração atrial é responsável pelo enchimento ventricular tardio. Em condições normais, 20-25% do fluxo atrioventricular ocorre nessa fase(79).

Alguns conceitos básicos devem ser revisados e o significado de algumas expressões específicas, muito utilizadas quando se estuda a função diastólica, deve ser definido.

Relaxamento é o processo através do qual as fibras miocárdicas retornam às suas condições pré-contráteis de força e comprimento. Trata-se de um processo ativo, com alto consumo de energia(60,80). Durante esse processo, os íons de cálcio são removidos do citoplasma contra um gradiente de concentração, permitindo a dissociação do complexo contrátil(81).

O relaxamento determina o grau de diminuição da pressão intraventricular durante o período de relaxamento isovolumétrico. A quantificação deste relaxamento com volume ventricular constante é estimada pela **constante de tempo de relaxamento (“tau”)**(71,72,82,83). Quando o relaxamento ventricular está reduzido, a constante de tempo de relaxamento está prolongada. Em condições normais, o relaxamento se conclui no fim da fase de enchimento rápido.

Complacência é uma função passiva do ventrículo que indica distensibilidade durante o enchimento. É determinada pela razão entre as alterações de volume e as alterações de pressão que ocorrem durante a fase

de enchimento lento (dV/dP). Chama-se complacência ventricular à propriedade que o ventrículo possui de apresentar uma determinada alteração de pressão para um determinado aumento de volume durante o enchimento ventricular(79). Diz-se que a complacência está reduzida quando há um aumento de pressão acima do normal para determinado volume de enchimento. Em função dessa propriedade miocárdica, em condições normais, ocorrem variações significativas no volume ventricular, com pequenas modificações na pressão.

Complacência é o inverso de **rigidez ventricular**. A rigidez ventricular é determinada pela razão entre a variação de pressão intraventricular e a variação de volume (dP/dV).

Rigidez miocárdica define uma propriedade intrínseca do miocárdio. Significa a resistência que o músculo cardíaco oferece a se distender, quando submetido a determinadas forças. A rigidez ventricular é função da rigidez miocárdica, da espessura da parede ventricular e da geometria do ventrículo(84).

Após a contração ventricular, quando o volume ventricular diminui além do seu equilíbrio elástico, ocorre o **recuo elástico**, ao qual é atribuído o efeito da **sucção diastólica**(80). Através do mecanismo de sucção diastólica é possível explicar porque a pressão no ventrículo esquerdo continua a cair após a abertura da valva mitral, quando o volume ventricular esquerdo começa a aumentar. Nesse momento ocorre a mínima pressão diastólica, que pode inclusive ser negativa (pressão diastólica inicial ou Pd_1).

O enchimento das artérias coronárias durante a diástole altera o volume da rede coronariana, podendo afetar assim as propriedades diastólicas, através do chamado **efeito coronariano erétil**.

No esforço de compreender os complexos fenômenos que ocorrem durante a diástole, vários modelos matemáticos foram criados e complexas fórmulas foram desenvolvidas para estudar as chamadas **propriedades viscoelásticas do miocárdio**(84,85). A análise de todos esses aspectos foge à proposta dessa revisão.

1.3.2 Avaliação Doppler-Ecocardiográfica da Função Diastólica

A Doppler-ecocardiografia é um método adequado para estudar de forma não invasiva a função diastólica através das curvas que relacionam tempo e velocidade de enchimento ventricular (45,58,60). A medida da velocidade do fluxo mitral e tricúspide permite avaliar o volume do fluxo de entrada ventricular durante a diástole, o qual, por sua vez, é dependente do gradiente de pressão atrioventricular. Embora essa medida não permita uma determinação direta da função diastólica, permite inferir informações sobre o relaxamento e a complacência ventricular (67). Trata-se de um método facilmente reproduzível, de custo relativamente baixo e capaz de medir alterações que ocorrem a cada batimento cardíaco(59,66).

O enchimento diastólico do ventrículo esquerdo é analisado a partir de registros da velocidade do fluxo mitral e das veias pulmonares. O fluxo mitral reflete o gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdo, enquanto o

fluxo venoso pulmonar diz respeito ao enchimento do átrio esquerdo. Muitos índices foram propostos a partir desses registros e são objeto de revisões recentes(61,81,86-97).

Fenômenos análogos ocorrem em ambos os lados do coração. A maior importância clínica e fisiopatológica do ventrículo esquerdo justifica que a maioria dos estudos de função diastólica analisem o fluxo mitral.

Embora os fatores determinantes do perfil de velocidade transmitral sejam basicamente os mesmos que determinam o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo(95), é preciso lembrar que o Doppler mede velocidade e que, a partir dessa medida estima-se gradiente de pressão. O desempenho ventricular durante a diástole é, fundamentalmente, o resultado das relações entre pressão e volume(85), medidas que o método não nos fornece diretamente(70). A análise das curvas de velocidade de enchimento não permitem avaliar toda a complexidade da função diastólica do coração, como de resto nenhum método utilizado até o presente momento.

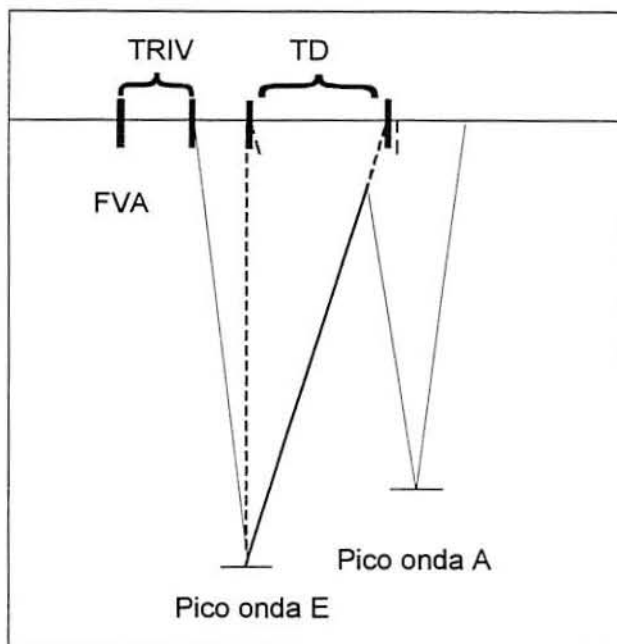
Curva de Velocidade do Fluxo Transmitral

A curva de velocidade do fluxo mitral é obtida através do Doppler pulsado, colocando-se a amostra volume entre os bordos dos folhetos mitrais durante a diástole. O feixe de ultra-som deve estar adequadamente alinhado com a direção do fluxo transvalvar, formando um ângulo próximo de zero para diminuir o erro no cálculo da velocidade máxima(74). A melhor posição para se obter esse registro é a partir de um corte apical de quatro câmaras.

A velocidade de fluxo multiplicada pela área transversal do orifício mitral é igual ao fluxo mitral ou volume de enchimento do ventrículo esquerdo(67,98). Para fins práticos, pode se assumir que a área mitral é igual à área do anel mitral e que esta área permanece constante durante toda a diástole. Assim, a medida da velocidade de fluxo reflete a dinâmica de enchimento ventricular.

A curva de enchimento do ventrículo esquerdo apresenta um contorno bifásico. Consiste de um pico precoce (onda E) durante o qual há uma fase de enchimento rápido, seguido de um período de desaceleração, no qual o registro se aproxima da linha de base. Ocorre então um período de fluxo de baixa velocidade, a diástase, durante o qual as pressões no átrio e no ventrículo são muito próximas e, a seguir, um pico tardio (onda A), relativo à contração atrial (Figura 1.5). A força contrátil do átrio esquerdo é, normalmente, o maior determinante do enchimento diastólico tardio do ventrículo esquerdo(98). O enchimento precoce, representado pela onda E, está relacionado com a pressão atrial, com o relaxamento ventricular e com o recuo elástico do miocárdio ventricular. Quando o relaxamento está prolongado, a constante de tempo de relaxamento está aumentada e o pico de velocidade da onda E é menor porque o gradiente de pressão atrioventricular é mais baixo. Nestas circunstâncias, o tempo de desaceleração também está prolongado.

Alterações na complacência ventricular vão se refletir principalmente na fase de enchimento lento e de contração atrial.



Modificado de Horowitz (99).

Figura 1.5 – Diagrama do fluxo mitral. FVA=fechamento da válvula aórtica; TRIV=tempo de relaxamento isovolumétrico; TD=tempo de desaceleração.

As variáveis rotineiramente medidas através do Doppler transmitral são a velocidade da onda E, o tempo de desaceleração da curva de velocidade da onda E, a velocidade da onda A e a duração da onda A. O tempo de desaceleração é o intervalo de tempo entre o pico da onda E e o ponto em que a linha de inclinação dessa curva atinge a linha de base (74). Quando a contração atrial ocorre antes da desaceleração mitral ter atingido zero, essa linha é extrapolada até a linha de base (61). Como todas essas variáveis são afetadas por múltiplos fatores, muitos autores sugerem a alternativa de valorizar a relação E/A, mais do que os valores absolutos de E e A (100). Uma relação E/A maior do que 1 é um indicador de função diastólica normal.

Também a partir do corte apical de quatro câmaras é possível medir o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). Utilizando-se o Doppler contínuo colocado de maneira que seja possível registrar simultaneamente o fluxo de entrada através da valva mitral e o fluxo de saída através da valva aórtica, pode-se medir o intervalo de tempo entre o fechamento aórtico e a abertura mitral(100). O tempo de relaxamento isovolumétrico depende não só do processo de relaxamento ventricular mas dos níveis pressóricos na aorta e no átrio esquerdo(98).

Usando metodologia idêntica à descrita para estudar fluxo mitral, a Doppler-ecocardiografia pode registrar a curva de velocidade de fluxo tricúspide para avaliar enchimento do ventrículo direito e, indiretamente, função diastólica ventricular direita (74,101).

Curva de Velocidade do Fluxo Venoso Pulmonar

O fluxo das veias pulmonares pode ser registrado a partir de um corte apical de quatro câmaras. O mapeamento de fluxo a cores auxilia a posicionar a amostra volume do Doppler pulsado na junção de uma veia pulmonar com o átrio esquerdo. O advento da ecocardiografia transesofágica veio contribuir para tornar o método mais acurado(102-104).

A curva normal de velocidade de fluxo das veias pulmonares consiste de um fluxo anterógrado sistólico, um fluxo anterógrado diastólico e um fluxo reverso durante a contração atrial. O fluxo venoso pulmonar sistólico deve-se, principalmente, ao relaxamento atrial e ao deslocamento apical do anel mitral

durante a sístole ventricular(105). Esses eventos aumentam o volume do átrio e diminuem a pressão, ocasionando a onda de fluxo sistólico anterógrado. A pressão no interior do átrio aumenta até que a valva mitral abra. O fluxo venoso pulmonar diastólico coincide com o enchimento ventricular rápido e está relacionado com os mesmos fatores determinantes da onda E(106). O fluxo reverso é determinado principalmente pela contração atrial e, também, pela complacência do ventrículo esquerdo. Qualquer fator que aumente a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ocasionará aumento do fluxo reverso nas veias pulmonares(107).

Da mesma forma que a análise de fluxo venoso pulmonar permite avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo, o estudo do fluxo venoso através da veia cava inferior e da veia cava superior atingindo o átrio direito é de grande utilidade para a apreciação da função diastólica da ventrículo direito(87).

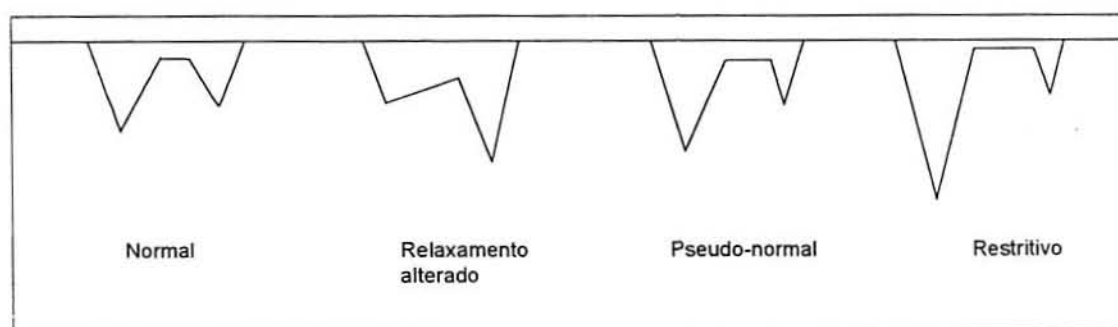
Padrões Anormais de Enchimento Diastólico

Os dois elementos mais importantes na determinação do enchimento ventricular são o relaxamento e a complacência. Ambos são fenômenos muito complexos e dependentes de muitas variáveis. De uma forma simplificada pode se dizer que o relaxamento está relacionado com a fase mais precoce da diástole e, a complacência, com o período mais tardio(108).

Todos os pacientes portadores de insuficiência cardíaca apresentam disfunção diastólica, que pode ser a grande responsável pelas manifestações clínicas. Cerca de um terço dos pacientes com o diagnóstico de insuficiência

cardíaca congestiva não apresentam nenhuma anormalidade na função sistólica do ventrículo esquerdo e a insuficiência cardíaca é devida à disfunção ventricular diastólica(109). Em muitas patologias as alterações da função diastólica são mais precoces do que as alterações da função sistólica(60).

A anormalidade de enchimento diastólico mais precocemente detectada na maioria das doenças é o relaxamento retardado ou reduzido. Ocorre na hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, na miocardiopatia hipertrófica, na cardiopatia isquêmica e também nos estágios mais precoces das miocardiopatias infiltrativas (46,47,49-52,55,56,75). O relaxamento alterado faz com que a queda da pressão ventricular ocorra mais lentamente no início da diástole, diminuindo o gradiente transmitral nessa fase, com conseqüente aumento na duração do relaxamento isovolumétrico (TRIV) e diminuição da velocidade da onda E. Para compensar, há um aumento da contração atrial que vai se refletir em aumento da velocidade da onda A. Essas alterações nas velocidades da curva de enchimento fazem com que haja uma tendência à inversão na relação E/A, constituindo-se no chamado **padrão de relaxamento alterado** (Figura 1.6).



Modificado de Horowitz (99).

Figura 1.6 – Diagrama dos diferentes padrões de anormalidade do fluxo transmitral.

Com a progressão da cardiopatia, a complacência ventricular também vai se apresentar reduzida, provocando novas alterações na curva de enchimento, que lhe conferem um aspecto “normal”. Ocorre aumento na pressão atrial esquerda, o gradiente de pressão transmitral aumenta e com isso aumenta a velocidade da onda E e diminui o TRIV. O tempo de desaceleração também se torna mais curto e diminui a velocidade da onda A. Nestas circunstâncias, o relaxamento ventricular continua alterado mas o Doppler transmitral tem uma aparência normal. Esse fenômeno é chamado de **pseudonormalização**. Representa um estágio intermediário entre as alterações do relaxamento e o padrão restritivo de enchimento. O registro do fluxo nas veias pulmonares se torna especialmente importante nessa situação. A diminuição da complacência ventricular provoca aumento no fluxo venoso reverso, que se apresenta com velocidade aumentada e duração mais prolongada(110).

Com o agravamento da disfunção diastólica, estabelece-se o **padrão restritivo de enchimento**. Caracteriza-se por um rápido aumento da pressão ventricular durante a fase de enchimento diastólico precoce, fazendo com que ocorra equalização das pressões no átrio e no ventrículo, resultando em encurtamento do tempo de desaceleração. A curva de enchimento ventricular com fisiologia restritiva apresenta velocidade de onda E aumentada e de onda A diminuída, com a relação E/A maior do que 2. A contração atrial aumenta a pressão no átrio mas a velocidade do fluxo e a duração da onda A estão diminuídas porque a pressão no ventrículo aumenta mais rapidamente, cessando o fluxo prematuramente. O TRIV está reduzido porque a pressão atrial aumentada ocasiona uma abertura precoce da valva atrioventricular. O

chamado “padrão restritivo de enchimento” ou “fisiologia restritiva” pode estar presente em qualquer cardiopatia que resulte em diminuição da complacência e aumento da pressão atrial. Não deve ser confundido com a entidade nosológica miocardiopatia restritiva.

O padrão de enchimento diastólico não é específico para uma determinada cardiopatia e pode ser dinâmico, dependendo da evolução de cada doença (75).

1.3.3 Função Diastólica no Feto

O estudo Doppler-ecocardiográfico da circulação fetal e placentária contribuiu de forma significativa para uma maior compreensão da fisiologia materno-fetal.

O registro dos fluxos intracardíacos do feto e a interpretação dos achados obtidos apresentam características e dificuldades adicionais inerentes à condição fetal.

Estudos que validaram a utilização da Doppler-ecocardiografia para avaliação da função diastólica empregaram, fundamentalmente, o registro do Doppler da valva mitral (59). Durante a vida intra-uterina as circulações sistêmica e pulmonar funcionam em paralelo. Avaliar a função diastólica do coração do feto implica em estudar fluxo mitral e fluxo tricúspide (111). Da mesma forma que no adulto se estuda o fluxo do retorno venoso pulmonar para avaliar a função ventricular esquerda, no feto seria necessário avaliar o fluxo do retorno venoso pulmonar e sistêmico, incluindo o fluxo através do ducto

venoso. A análise desses fluxos é perfeitamente factível mas apresenta, sem dúvida, um maior grau de complexidade (112,113).

O registro dos fluxos de via de entrada, no feto, mostra uma onda monofásica no início da gestação. A partir da 10^a semana já é possível identificar a onda E e a onda A (114-116). O perfil de enchimento diastólico através das valvas atrioventriculares evidencia uma velocidade diastólica mais elevada na fase de contração atrial (onda A) do que no início da diástole (onda E) (117). O comportamento da onda E e da onda A ao longo da gestação é variável nas diferentes séries estudadas, mas a relação E/A mantém-se menor do que 1 durante toda a vida fetal (118-126). (Figura 1.7)

A característica onda A dominante tem sido identificada com alterações diastólicas observadas após o nascimento, que apresentam esse padrão de enchimento por diminuição da complacência ventricular. O coração fetal seria mais rígido e menos complacente devido ao maior conteúdo de colágeno (127). No entanto, variações observadas na velocidade da onda E ao longo da gestação, sugerem que modificações no relaxamento e alterações no volume sejam as principais responsáveis pelo perfil do fluxo atrioventricular no período intra-uterino. (120). Estudos recentes discutem o papel da rigidez ventricular e do recuo elástico no desenvolvimento da função diastólica do coração do feto (128), mas os mecanismos envolvidos no processo permanecem obscuros.

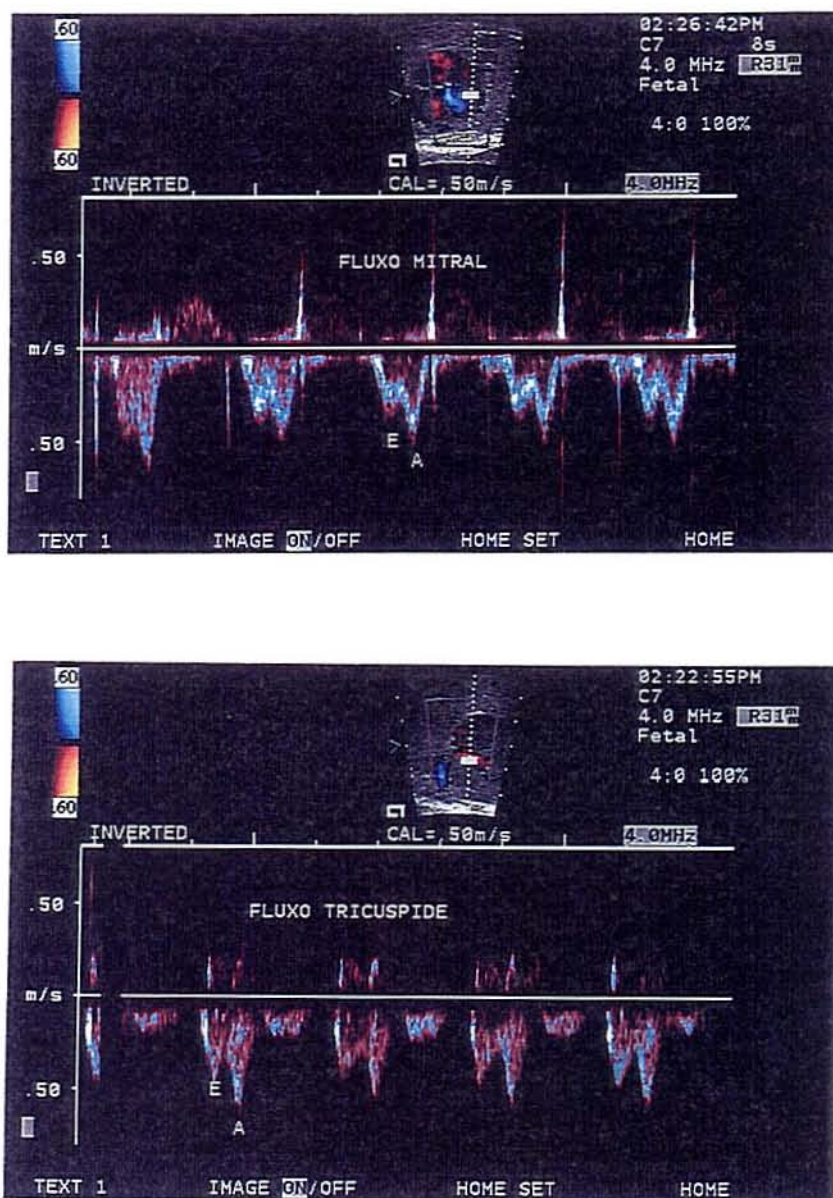


Figura 1.7 – Registro Doppler-ecocardiográfico dos fluxos atrioventriculares no feto. Acima: fluxo transmitral. Abaixo: fluxo trantricúspide.

A interpretação dos achados Doppler-ecocardiográficos é particularmente complexa no feto, pois estes dados não podem ser correlacionados com medidas de pressão e volume obtidas simultaneamente.

Apesar das limitações de um método não invasivo e das dificuldades técnicas próprias à condição intra-uterina, os índices usuais para avaliar função diastólica através da Doppler-ecocardiografia têm sido empregados para estudar o enchimento ventricular em fetos com potenciais alterações da fisiologia cardiovascular(129-133).

1.4 MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

Miocardiopatia hipertrófica foi classicamente definida como hipertrofia miocárdica mais acentuada no septo interventricular, com adequada função sistólica e relaxamento alterado (134). A hipertrofia ventricular está associada a uma cavidade não dilatada e à ausência de outra doença cardíaca ou sistêmica capaz de produzir a hipertrofia presente, como estenose aórtica ou hipertensão arterial sistêmica (135).

A forma clássica refere-se a uma condição determinada geneticamente, transmitida com característica autossômica dominante.

Alguns pacientes apresentam um gradiente de pressão dinâmico na região subaórtica, constituindo a forma obstrutiva de miocardiopatia hipertrófica. Esta apresentação está relacionada a movimento sistólico anterior da valva mitral.

É possível que um grupo heterogêneo de doenças esteja reunido sob denominações comuns. Mais de 75 termos são usados para referir-se a essa patologia, entre eles hipertrofia septal assimétrica, miocardiopatia hipertrófica assimétrica, estenose subaórtica hipertrófica, miocardiopatia obstrutiva hipertrófica, miocardiopatia hipertrófica idiopática.

Alterações na complacência e no relaxamento são encontradas na quase totalidade dos casos, provocando anormalidades no enchimento ventricular esquerdo com elevação da pressão intraventricular que se transmite retrogradamente ao átrio esquerdo e à circulação pulmonar. Estas alterações são responsáveis pelo aparecimento de fadiga, dispnéia aos esforços e dor precordial. Estudos ecocardiográficos clássicos indicaram desempenho

diastólico inadequado em fases precoces da doença, em pacientes assintomáticos e sem obstrução subaórtica (51). Estudos mais recentes sugerem que os índices habitualmente utilizados para avaliar pressão de enchimento ventricular através do fluxo mitral não sejam apropriados para avaliar função diastólica nesta condição patológica. (136,137). Apesar disto, o ecocardiograma com Doppler e mapeamento a cores continua sendo considerado um método adequado para diagnóstico e posterior acompanhamento na avaliação da progressão da doença e da resposta ao tratamento, tanto em pacientes adultos quanto na faixa etária pediátrica.(49-51,138).

No período pós-natal, a disfunção diastólica é tratada inicialmente com β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio. Outras alternativas terapêuticas para as formas obstrutivas incluem miotomia/miomectomia, troca valvar mitral, implante de marcapasso e redução septal não cirúrgica (139,140).

Morte súbita está relacionada, principalmente, à ocorrência de arritmias ventriculares, mas fatores hemodinâmicos podem estar envolvidos (141).

1.4.1 Miocardiopatia Hipertrófica em Filhos de Mães Diabéticas

Filhos de mães diabéticas apresentam uma incidência de malformações congênitas 3 ou 4 vezes maior do que a população geral (142). Diabetes materno é um fator de risco para cardiopatia congênita e uma indicação para realização de ecocardiograma fetal (143-150).

O primeiro registro de “estenose subaórtica hipertrófica transitória em filhos de mães diabéticas” foi feito por Gutgesell e colaboradores em 1976 (151), relatando o caso de três recém-nascidos com insuficiência cardíaca congestiva atribuída à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Desde então, esta condição tem sido objeto de múltiplas publicações, sugerindo que estes achados podem indicar uma miocardiopatia hipertrófica transitória, que estruturalmente se assemelha a miocardiopatia hipertrófica observada na população adulta(152-158). Caracteristicamente, o septo interventricular desses recém-nascidos é desproporcionalmente espessado.

As manifestações clínicas são variáveis, porque o espectro funcional da doença é muito amplo, incluindo desde crianças assintomáticas até casos que apresentam insuficiência cardíaca de difícil controle e disfunção respiratória importante com necessidade de ventilação mecânica.

Ao ecocardiograma pode haver hipertrofia miocárdica envolvendo a parede posterior do ventrículo esquerdo e o ventrículo direito, mas a hipertrofia septal costuma ser mais acentuada (Figura 1.8). A presença de gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo revela as formas obstrutivas da doença. Um padrão de enchimento diastólico alterado pode ser atribuído a relaxamento miocárdico prolongado ou a complacência diminuída (159). Ao contrário da miocardiopatia hipertrófica do adulto, a miocardiopatia hipertrófica presente em filhos de mães diabéticas não tem incidência familiar e apresenta resolução espontânea. Mesmo nos casos sintomáticos, o ecocardiograma apresenta-se normal até 6 meses após o nascimento, na grande maioria dos casos (156,157,160).

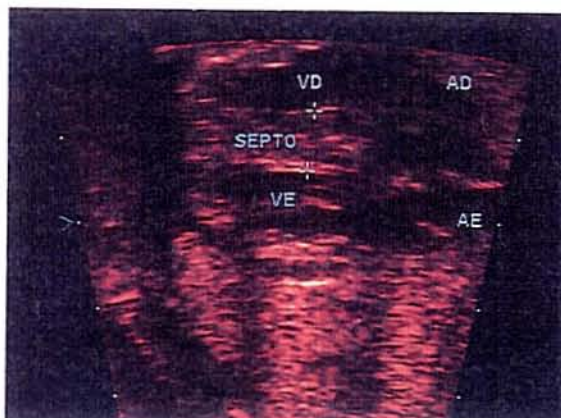


Figura 1.8 - Ecocardiograma de feto de mãe diabética portador de hipertrofia septal. VD=ventrículo direito; AD=átrio direito; VE=ventrículo esquerdo; AE=átrio esquerdo.

O advento da ecocardiografia fetal proporcionou a possibilidade de estudar a doença no período pré-natal (161,162). Já foram relatados casos de hipertrofia septal em idade tão precoce quanto 21 semanas de gestação mas a prevalência é maior no terceiro trimestre. Apesar disso, muitos aspectos continuam controversos e vários pontos necessitam ser melhor compreendidos.

As diversas séries estudadas indicam que a prevalência da doença em filhos de mães diabéticas é em torno de 30% (158,160). Cerca de 10 % dessas crianças desenvolvem sintomas no período neonatal e podem necessitar cuidados especiais logo após o nascimento. Os sintomas podem resultar de

obstrução dinâmica à via de saída do ventrículo esquerdo ou de restrição severa ao enchimento ventricular.

Não há um mecanismo fisiopatológico único que possa explicar todos os problemas clínicos descritos em filhos de mães diabéticas (163). Hiperinsulinemia fetal secundária à hiperglicemia tem sido associada a macrosomia fetal e a hipertrofia miocárdica (164,165). O septo interventricular seria particularmente rico em receptores para insulina(166), o que justificaria a hipertrofia mais acentuada a este nível, secundária a hiperplasia e hipertrofia de células miocárdicas a partir da síntese aumentada de gorduras e proteínas. De acordo com essa teoria, a prevalência de miocardiopatia hipertrófica seria maior em mães com diabetes não controlado. Muitos estudos indicam associação entre controle glicêmico materno inadequado, evidências de hiperinsulinemia fetal e miocardiopatia hipertrófica (156,158,167). No entanto, outros autores observaram hipertrofia septal no coração do feto, mesmo com glicemia materna normal (168-170). Apesar dos resultados controversos, existe um consenso que associa controle rigoroso e eficaz do diabetes à menor severidade dos sintomas no período neonatal (171).

Poucos estudos foram realizados até agora para avaliar função diastólica de fetos de mães diabéticas (128,133,172-177). A miocardiopatia hipertrófica, várias décadas depois da sua descrição inicial (178), continua a ser uma patologia com muitos aspectos controversos que estimulam a pesquisa e a discussão. A miocardiopatia hipertrófica dos filhos de mães diabéticas acrescenta, a estas interrogações, as complexidades inerentes a uma doença metabólica. Nós estudamos uma alternativa para avaliar função diastólica em

fetos portadores de miocardiopatia hipertrófica secundária ao diabetes materno. Através de uma estrutura própria do coração do feto, que é a membrana do forame oval ou *septum primum*, procuramos um novo parâmetro que possa contribuir para aumentar o conhecimento sobre a diástole nesses fetos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, através da Doppler-ecocardiografia pré-natal, modificações evolutivas estruturais e funcionais do coração fetal em conceptos normais e com hipertrofia miocárdica secundária ao diabetes materno.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Estabelecer dimensões normais de múltiplas estruturas do coração do feto, medidas através de ecocardiografia transabdominal entre 12 e 32 semanas de gestação.

2.2.2. Determinar a frequência com que as dimensões de múltiplas estruturas do coração do feto podem ser medidas com segurança e confiabilidade.

2.2.3. Definir a idade gestacional a partir da qual é possível realizar medidas cardíacas de forma rotineira no feto normal.

2.2.4. Avaliar a mobilidade do *septum primum* em fetos normais entre 14 e 32 semanas de gestação, através do índice de redundância descrito previamente.

2.2.5. Determinar o comportamento da velocidade dos fluxos através das valvas mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar em fetos normais entre 12 e 18 semanas de gestação para avaliar as modificações em suas curvas de velocidade de fluxo durante esse período.

2.2.6. Estudar comparativamente a mobilidade do *septum primum* em fetos de mães diabéticas com hipertrofia do septo interventricular, em fetos de mães diabéticas com septo interventricular normal e em fetos de mães com glicemia normal para testar a hipótese de que o índice de redundância é menor em fetos com hipertrofia septal do que em fetos sem hipertrofia septal.

2.2.7. Estudar comparativamente a mobilidade do *septum primum* e a velocidade de fluxo através das valvas mitral e tricúspide em fetos de mães diabéticas com hipertrofia do septo interventricular, em fetos de mães diabéticas com septo interventricular normal e em fetos de mães com glicemia normal para estabelecer a correlação entre o índice de redundância do *septum primum* e os índices de função diastólica obtidos pela análise dos fluxos atrioventriculares.

3 AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DAS DIMENSÕES DO CORAÇÃO DO FETO ENTRE 12 E 32 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL

3.1 INTRODUÇÃO

Durante os últimos 30 anos, avanços tecnológicos na utilização do ultrassom tornaram possível a realização de estudos não invasivos do coração do feto. A ecocardiografia fetal é considerada atualmente uma técnica altamente confiável e facilmente reproduzível para avaliação cardiológica e detecção de anomalias cardíacas estruturais e funcionais no período pré-natal (3,5,6,9,47,143,179-188).

À medida que a tecnologia nos possibilitou a identificação de pequenas estruturas cardíacas fetais, mais e menores detalhes anatômicos puderam ser estudados. É possível, por exemplo, avaliar a relação entre os componentes do septo interatrial, o *septum primum* e o *septum secundum*. O *septum secundum* é a porção do septo atrial perfurado pelo forame oval. Durante a vida fetal o *septum primum* funciona como válvula para fechar o forame oval quando ocorre a contração atrial. Na diástole, ele protrui para dentro do átrio esquerdo, permitindo o máximo de abertura e de fluxo, no sentido da direita para a esquerda. Essa protrusão é usada como referência para identificar o átrio esquerdo ao exame ecocardiográfico fetal (18,21).

A determinação ecocardiográfica das dimensões do coração do feto e de suas estruturas fornece uma referência quantitativa importante. A definição dos padrões normais de crescimento permite o reconhecimento precoce do desenvolvimento anormal. Esses dados foram, inicialmente, obtidos a partir da ecocardiografia modo M, com o cursor colocado perpendicularmente sobre

cada estrutura que se desejava medir (189,190). O progresso na resolução e na qualidade das imagens tornou a ecocardiografia bidimensional mais adequada à prática clínica para a obtenção de medidas cardíacas fetais (191-195). Com o feto em movimento, as medidas diretas em imagens bidimensionais são mais facilmente obtidas. Muitos ultra-sonografistas que avaliam o feto são obstetras que não dispõem de aparelhos com capacidade para modo M. A modernização dos equipamentos permitiram que as imagens sejam de alta resolução e a possibilidade de gravação em fitas magnéticas em tempo real, com velocidade em câmara lenta ou quadro a quadro para realizar tais medidas tornaram o método facilmente reproduzível.

A experiência crescente com a utilização de ultra-som transvaginal tem levado muitos autores a relatarem estudos sobre as dimensões cardíacas no primeiro trimestre da gestação (196-202). O diagnóstico de anomalias cromossômicas cada vez mais precoce demanda que as demais avaliações fetais possam ser realizadas também precocemente. A ansiedade provocada pela presença de história familiar positiva para cardiopatia congênita ou de qualquer outro fator que signifique risco aumentado para o feto torna muito difícil para os pais a espera até a metade do segundo trimestre para a realização do ecocardiograma. As vantagens do diagnóstico precoce de malformações cardíacas são evidentes em quaisquer circunstâncias e justificam plenamente que procuremos conhecer detalhes do coração do feto em fases mais iniciais.

A qualidade das imagens cardíacas fetais obtidas atualmente através da parede abdominal da mãe indica que a ecocardiografia fetal transabdominal

pode ser factível já no final do primeiro trimestre (203). Em algumas condições, essa abordagem pode ser mais adequada do que a transvaginal, em função da posição do feto. Nós levantamos a possibilidade de que essas imagens possam ser suficientemente satisfatórias para transformar em rotina a sua obtenção no final do primeiro ou no início do segundo trimestre gestacional. Existem, até o momento, poucos trabalhos sobre as dimensões normais das estruturas cardíacas e vasculares aferidas por ecocardiografia bidimensional através do abdome materno, antes da 18ª semana. Shime e colaboradores (193) avaliaram por esse método 75 fetos normais entre 17 e 40 semanas de gestação. Entre os 75 fetos estudados, apenas 2 apresentavam-se com 17 semanas. Steed e colaboradores (194) apresentaram estudo sobre as dimensões ventriculares e dos grandes vasos em fetos normais entre 16ª e 41ª semanas. Entre a população estudada havia apenas um feto com 16 semanas de idade gestacional. Os estudos para estabelecer valores normativos do crescimento cardíaco fetal em fases mais precoces foram realizados utilizando a via transvaginal (199,201).

Publicação recente sugere, para os próximos anos, estudos ecocardiográficos fetais mais precoces utilizando abordagem transabdominal convencional (204).

O presente trabalho foi realizado para testar se é possível usar a ecocardiografia fetal transabdominal para avaliação diagnóstica em fases mais precoces do que o relatado anteriormente. Também analisou o comportamento e a mobilidade do *septum primum* durante o ciclo cardíaco. Em um trabalho anterior estudamos a mobilidade do *septum primum* durante o desenvolvimento

fetal e avaliamos as variações dessa mobilidade em uma fase mais tardia da vida intra-uterina (34). Um forame oval restritivo ou um *septum primum* excepcionalmente redundante tem sido associado a alterações morfológicas e funcionais do coração do feto (31-36,205).

Os objetivos do presente trabalho são:

1. Estabelecer dimensões normais de múltiplas estruturas do coração do feto medidas através da ecocardiografia bidimensional transabdominal entre 12 e a 32 semanas de gestação.
2. Determinar a freqüência com que essas medidas podem ser obtidas com segurança e confiabilidade.
3. Definir a idade gestacional a partir da qual é possível realizar essas medidas de forma rotineira no feto normal.
4. Avaliar a mobilidade do *septum primum* entre 14 e 32 semanas de gestação, através do índice de redundância descrito previamente.

3.2 PACIENTES E MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir de 134 ecocardiogramas fetais normais realizados entre 12 e 32 semanas de gestação no Laboratório de Ecocardiografia do Departamento de Pediatria, Divisão de Cardiologia Pediátrica e Instituto de Pesquisa Cardiovascular da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF). Participaram do estudo 60 gestantes normais, com feto único. A maioria delas (40) eram profissionais da área da saúde que se submeteram voluntariamente a ecocardiografias seriadas em 2, 3 ou 4 ocasiões, totalizando 114 ecocardiogramas. Foram incluídas outras 20 gestantes que haviam sido referidas para avaliação ecocardiográfica pré-natal antes da 18ª semana de gestação por história de cardiopatia congênita em gestação anterior. A idade gestacional foi determinada a partir da data da última menstruação e confirmada por ultra-sonografia obstétrica através dos métodos habituais (206,207).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Califórnia.

Foram utilizados para a realização dos exames um aparelho Acuson 128XP ou um Acuson Sequoia C256 (*Mountain View, California*), equipados com transdutores de 5, 7,5 ou 8,5 mHZ. Os estudos foram gravados em fita magnética para análise posterior.

Durante o exame a gestante permaneceu em decúbito dorsal, com algum grau de rotação para a direita ou para a esquerda, para facilitar a avaliação. O exame ecocardiográfico do feto foi realizado de maneira habitual, seguindo a abordagem seqüencial segmentar (208), incluindo imagens equivalentes àquelas obtidas após o nascimento. As diversas estruturas cardíacas e vasculares foram estudadas em cortes de quatro câmaras, longitudinais, transversais e sagitais, à semelhança dos que, na ecocardiografia transtorácica, são obtidas com o transdutor em posição paraesternal, apical, subxifóide ou supra-esternal.

Dos 134 estudos obtidos, 10 foram rejeitados por imagens de qualidade inadequada. As medidas foram consideradas adequadas com base na qualidade das imagens obtidas e na exclusão de anomalias cardíacas.

A análise dos ecocardiogramas para a realização das medidas usou sistema que permitia aquisição de imagens digitais de alta resolução a partir das informações gravadas previamente (*GTI Prism Imaging System*, modelo 16, Louisville, Colorado). O equipamento fornecia informações de 32 quadros consecutivos a partir de memória digital e era possível selecionar o maior e o menor tamanho de uma estrutura durante o ciclo cardíaco, que podia ser congelado em qualquer ponto para análise detalhada.

Os lugares nos quais foram realizadas medidas de tamanho dos ventrículos, dos átrios e dos vasos estão indicados na Figura 3.1. Todas as medidas foram obtidas utilizando a técnica padrão para ecocardiografia bidimensional, isto é, de superfície endocárdica a superfície endocárdica para

as medidas de cavidades e de superfície endocárdica a superfície epicárdica para as medidas de espessura de paredes. As medidas de paredes e cavidades ventriculares foram obtidas no momento correspondente ao fim da diástole, quando o tamanho da câmara é máximo e a espessura da parede é mínima. A posição das válvulas foi utilizada como referência para determinar o fim da diástole, já que não havia ECG fetal disponível. Para vasos e átrios, as medidas foram determinadas no fim da sístole, no momento de maior tamanho das estruturas.

Em cada exame ecocardiográfico realizado foi tentado estabelecer um total de 28 aferições de estruturas cardíacas em diferentes projeções.

Foram definidas as medidas conforme relacionadas no Quadro 3.1.

Todas as medidas foram expressas em centímetros.

A qualidade de cada medida realizada foi avaliada conforme a obtenção da informação. Foram consideradas medidas “adequadas” aquelas de fácil definição, obtidas de forma clara e com segurança. Foram classificadas como medidas “duvidosas” aquelas nas quais a imagem não era julgada de ótima qualidade e, portanto, era difícil definir claramente o tamanho da estrutura. Quando foi impossível realizar a medida porque a estrutura não era identificada, foi documentado como “nenhuma” medida aferida nessa projeção.

Foram comparadas as medidas “adequadas” com as medidas “duvidosas”. Também foi estabelecida comparação entre os dados “adequados” obtidos no presente estudo em fetos com idade gestacional igual

ou superior a 18 semanas e os fetos com a mesma idade gestacional avaliados em estudo publicado previamente pelo mesmo laboratório (209).

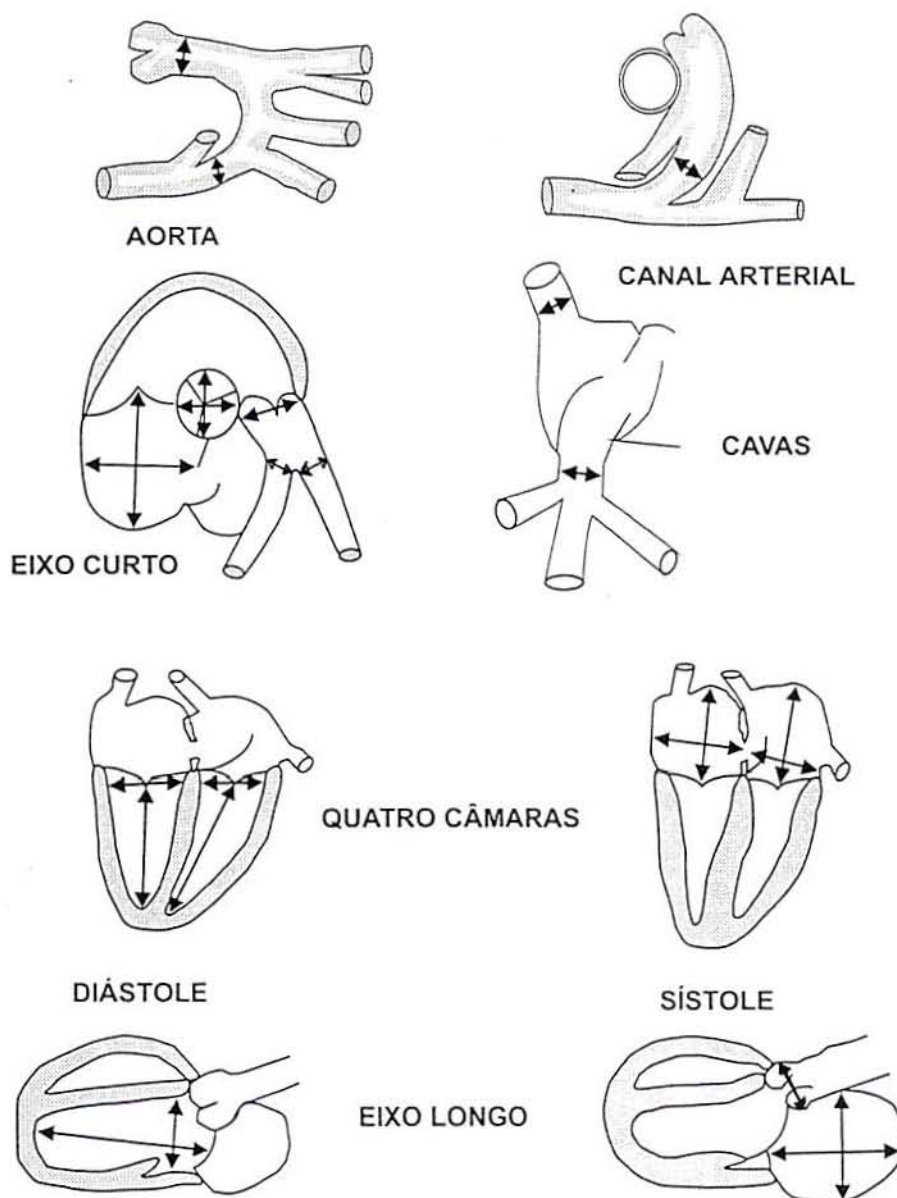


Figura 3.1. Representação gráfica dos cortes e das medidas obtidas (setas). Acima: medidas do arco aórtico em um corte sagital (esquerda) e do canal arterial em um corte do eixo curto (direita). Segunda linha: medidas do átrio direito, aorta, tronco e ramos da artéria pulmonar obtidas em um corte do eixo curto (esquerda) e das veias cavas superior e inferior em um corte sagital (direita). Terceira linha: medidas das cavidades cardíacas obtidas a partir de um corte de 4-câmaras na diástole (esquerda) e na sístole (direita). Abaixo: medidas do ventrículo esquerdo (esquerda) e do átrio esquerdo e anel aórtico (direita) em um corte do eixo longo.

Quadro 3.1.

Relação das estruturas aferidas e forma de obtenção das medidas.

<i>Estruturas</i>	<i>Método de Obtenção das Medidas</i>
Diâmetro transversal dos átrios	Da parede lateral à porção média do forame oval, corte de quatro câmaras
Diâmetro longitudinal dos átrios	Dos folhetos atrioventriculares coaptados ao topo dos átrios, corte de quatro câmaras
Diâmetro transversal dos ventrículos	Abaixo dos folhetos atrioventriculares coaptados, corte de quatro câmaras
Diâmetro longitudinal dos ventrículos	Do ápex ao ponto de coaptação dos folhetos atrioventriculares, corte de quatro câmaras
Diâmetro transversal do átrio esquerdo	Da parede anterior à parede posterior, corte do eixo longo
Diâmetro longitudinal do átrio esquerdo	Dos folhetos da valva mitral coaptados ao topo do átrio, corte do eixo longo
Diâmetro transversal do átrio direito	Da parede lateral à porção média do forame oval, corte do eixo curto
Diâmetro longitudinal do átrio direito	Dos folhetos da valva tricúspide coaptados à parede posterior, corte do eixo curto
Diâmetro transversal do ventrículo esquerdo	Abaixo dos folhetos da valva mitral coaptados, do septo à parede posterior, corte do eixo longo
Diâmetro longitudinal do ventrículo esquerdo	Do ápex ao ponto de coaptação dos folhetos da valva mitral, corte do eixo longo
Paredes ventriculares e septo interventricular	Abaixo das valvas atrioventriculares coaptadas, corte de quatro câmaras
Anel aórtico	Ao nível da valva, corte do eixo longo
Diâmetro transversal látero-lateral da aorta	Anel aórtico, corte do eixo curto
Diâmetro transversal ântero-posterior da aorta	Anel aórtico, corte do eixo curto
Diâmetro transversal da aorta ascendente	Acima do seio de Valsalva, corte sagital
Diâmetro transversal da aorta descendente	Abaixo do canal arterial, corte sagital
Canal arterial	Na sua porção média, corte longitudinal do canal arterial
Tronco da artéria pulmonar	Acima do anel pulmonar, corte do eixo curto
Artérias pulmonares esquerda e direita	Na origem, corte do eixo curto
Veias cavas superior e inferior	Na entrada do átrio direito, corte sagital

Além das estruturas citadas no quadro 3.1, avaliamos a mobilidade do *septum primum* entre 14^a e a 32^a semanas de gestação através de um índice que chamamos índice de redundância (IR) da membrana do forame oval (34). Esse índice foi determinado a partir das seguintes medidas, obtidas em um corte 4-câmaras (Figura 3.2):

A: máxima excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo durante a diástole atrial.

B: máximo diâmetro diastólico do átrio esquerdo.

A razão entre A e B expressa o índice de redundância (Figura 3.2).

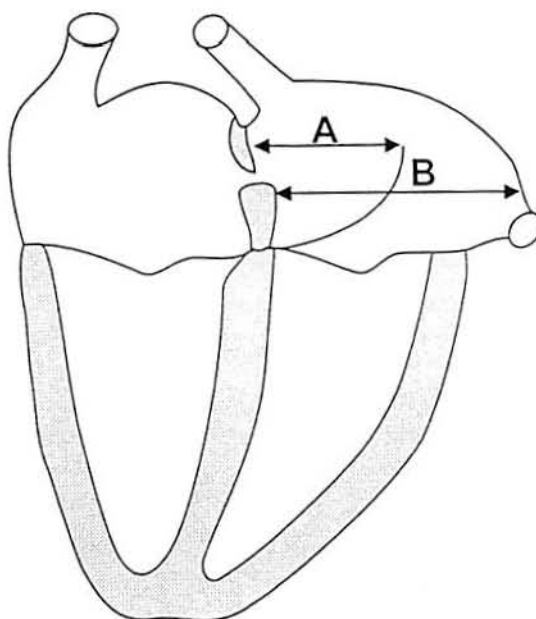


Figura 3.2. Representação gráfica da excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo. A: medida da excursão máxima do *septum primum*. B: medida do máximo diâmetro do átrio esquerdo.

A análise estatística utilizou o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 8.0). para definir a relação entre cada variável, incluindo o índice de redundância e a idade gestacional, empregando análise de regressão linear. Foram usados intervalos de confiança de 95% para definir os limites de normalidade.

A comparação entre os grupos constituídos por medidas “adequadas” e “duvidosas”, bem como entre os dados atuais e os da publicação anterior, foi realizada por análise de covariância com SuperAnova versão 1.11 (Abacus Concept, Inc., 1984, Bekerly, CA)

Para determinar a variabilidade inter e intra-observador, um conjunto de dez medidas selecionadas randomicamente foram aferidas por um segundo observador e outra vez pelo primeiro autor, de forma cega. A variabilidade foi calculada para ser expressa em percentagem, de acordo com a fórmula $(O_1 - O_2) / (O_1 + O_2) \times 100$.

3.3 RESULTADOS

Cento e vinte e quatro estudos ecocardiográficos fetais foram incluídos na análise. Dos 10 exames rejeitados por imagens de qualidade inadequada, 6 foram obtidos na 14ª semana de gestação.

Quando comparamos as medidas “adequadas” e as “duvidosas”, as linhas de regressão dos dois grupos de medidas contra a idade gestacional foram freqüentemente diferentes, tanto em termos de inclinação da curva quanto de valores médios ajustados. A partir desse ponto, somente as medidas “adequadas” foram incluídas nas análises ulteriores.

A comparação entre as medidas obtidas no presente estudo e dados determinados em estudo anterior realizado no mesmo laboratório (209), com idade gestacional de 18, 30 e 32 semanas não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos. Os dois conjuntos foram combinados para análises subsequentes e são objeto de outra publicação (210).

A Tabela 3.1 indica o número de exames realizados em cada idade gestacional.

Tabela 3.1. Número de exames realizados em cada período gestacional.

Idade gestacional (semanas)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	24	25	30	31	32
Nº de exames realizados	1	1	19	3	28	9	35	1	7	1	1	4	2	12

Os índices de sucesso na obtenção das medidas das diversas estruturas, nas diferentes projeções estudadas com 14, 16, 18 e 32 semanas estão relacionados na Tabela 3.2. Foram selecionadas para esta tabela as idades gestacionais nas quais havia maior número de estudos realizados. Estão indicados o número total de exames nas respectivas idades gestacionais e o número de medidas obtidas em cada projeção com a percentagem correspondente. A percentagem de sucesso na obtenção dessas medidas está ilustrada nas figuras 3.3 a 3.5. A frequência das medidas está registrada como percentagem no eixo y, contra a idade gestacional no eixo x.

No corte de 4-câmaras existe um aumento importante na frequência da obtenção das medidas cardíacas entre 14 e 16 semanas de idade gestacional e menos significativo entre 16 e 18 semanas. Há discreta redução na percentagem de determinação dessas medidas com 32 semanas de idade gestacional em comparação com as obtidas com 18 semanas (Figura 3.3, Tabela 3.2).

No corte do eixo curto observa-se pequena diminuição na percentagem de obtenção dos diâmetros aórticos (látero-lateral e ântero-posterior) e do diâmetro transversal do átrio direito com 16 semanas de idade gestacional. A percentagem das demais medidas obtidas nesse corte aumentou na 16^a e na 18^a semana e decresceu na 32^a semana de gestação (Figura 3.4, Tabela 3.2).

Tabela 3.2. Número de estruturas cardíacas medidas nos diversos cortes, em diferentes idades gestacionais. A percentagem entre parênteses indica a frequência com que cada medida foi determinada.

IDADE GESTACIONAL	14 semanas	16 semanas	18 semanas	32 semanas
Nº de exames realizados	19	28	35	12
CORTE DE 4 CÂMARAS				
VE – diâmetro transversal	10 (52,6%)	21 (75,0%)	33 (94,3%)	11 (91,7%)
VE – diâmetro longitudinal	11 (57,9%)	24 (85,7%)	32 (91,4%)	11 (91,7%)
AE – diâmetro transversal	11 (57,9%)	23 (82,1%)	33 (94,3%)	10 (83,3%)
AE – diâmetro longitudinal	11 (57,9%)	24 (85,7%)	32 (91,4%)	11 (91,7%)
VD – diâmetro transversal	10 (52,6%)	21 (75,0%)	33 (94,3%)	11 (91,7%)
VD – diâmetro longitudinal	10 (52,6%)	24 (85,7%)	32 (91,4%)	11 (91,7%)
AD – diâmetro transversal	11 (57,9%)	23 (82,1%)	33 (94,3%)	10 (83,3%)
AD – diâmetro longitudinal	11 (57,9%)	24 (85,7%)	32 (91,4%)	10 (83,3%)
VD – parede anterior	3 (15,8%)	9 (32,1%)	22 (62,9%)	8 (66,7%)
Septo interventricular	5 (26,3%)	12 (42,9%)	29 (82,9%)	9 (75,0%)
VE – parede posterior	1 (5,3%)	10 (35,7%)	22 (62,9%)	6 (50,0%)
CORTE DO EIXO CURTO				
Canal arterial	1 (5,3%)	11 (39,3%)	18 (51,4%)	4 (33,3%)
Artéria pulmonar – tronco	11 (57,9%)	20 (71,4%)	32 (91,4%)	8 (66,7%)
Artéria pulmonar esquerda	1 (5,3%)	4 (14,3%)	9 (25,7%)	2 (16,7%)
Artéria pulmonar direita	1 (5,3%)	5 (17,9%)	10 (28,6%)	2 (16,7%)
Ao – diâmetro látero-lateral	17 (89,5%)	24 (85,7%)	34 (97,1%)	10 (83,3%)
Ao – diâmetro ant. post.	18 (94,7%)	25 (89,3%)	35 (100%)	11 (91,7%)
AD – diâmetro transversal	10 (52,6%)	14 (50,0%)	22 (62,9%)	3 (25,0%)
AD – diâmetro longitudinal	9 (47,4%)	15 (53,6%)	23 (65,7%)	2 (16,7%)
CORTE DO EIXO LONGO				
Anel aórtico	9 (47,4%)	20 (71,4%)	29 (82,9%)	11 (91,7%)
VE – diâmetro transversal	5 (26,3%)	11 (39,3%)	21 (60,0%)	8 (66,7%)
VE – diâmetro longitudinal	5 (26,3%)	12 (42,9%)	20 (57,1%)	8 (66,7%)
AE – diâmetro transversal	6(31,6%)	14 (50,0%)	21 (60,0%)	7 (58,3%)
AE – diâmetro longitudinal	6(31,6%)	13 (46,4%)	21 (60,0%)	7 (58,3%)
CORTE SAGITAL				
VCI	1 (5,3%)	5 (17,9%)	11 (31,4%)	1 (8,3%)
VCS	nenhum (0%)	1 (3,6%)	7 (20,0%)	2 (16,7%)
Aorta ascendente	10 (52,6%)	20 (71,4%)	31 (88,6%)	11 (91,7%)
Aorta descendente	10 (52,6%)	22 (78,6%)	28 (80,0%)	9 (75,0%)

VE = ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; AD = átrio direito; Ao = aorta; ant.post.= ântero-posterior; VCI = veia cava inferior; VCS = veia cava superior.

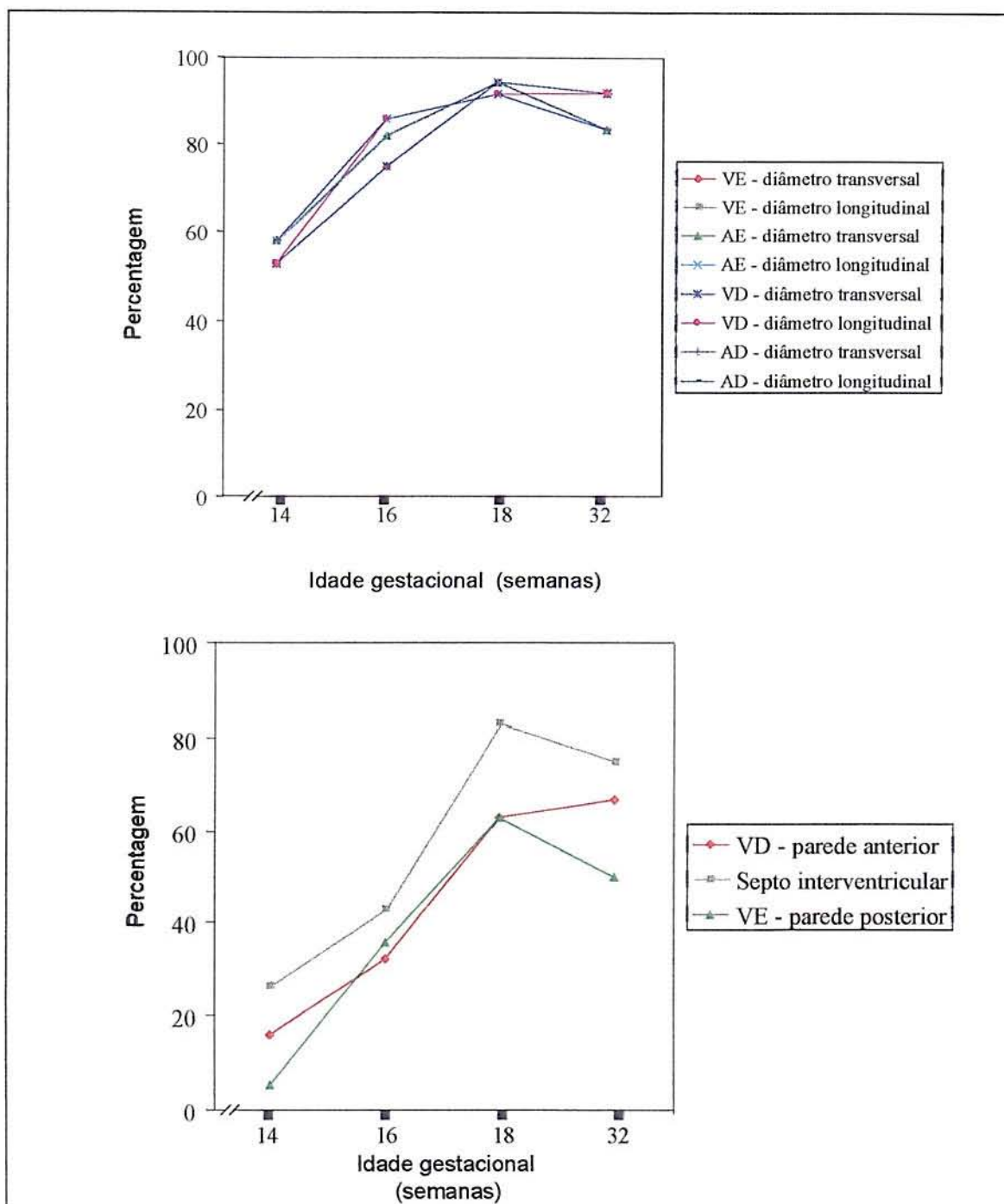


Figura 3.3. Representação gráfica da freqüência com que foram obtidas as medidas das cavidades cardíacas e paredes ventriculares em um corte de 4-câmaras. **Acima:** diâmetros das cavidades cardíacas. **Abaixo:** paredes ventriculares. VE=ventrículo esquerdo; AE=átrio esquerdo; VD=ventrículo direito; AD=átrio direito.

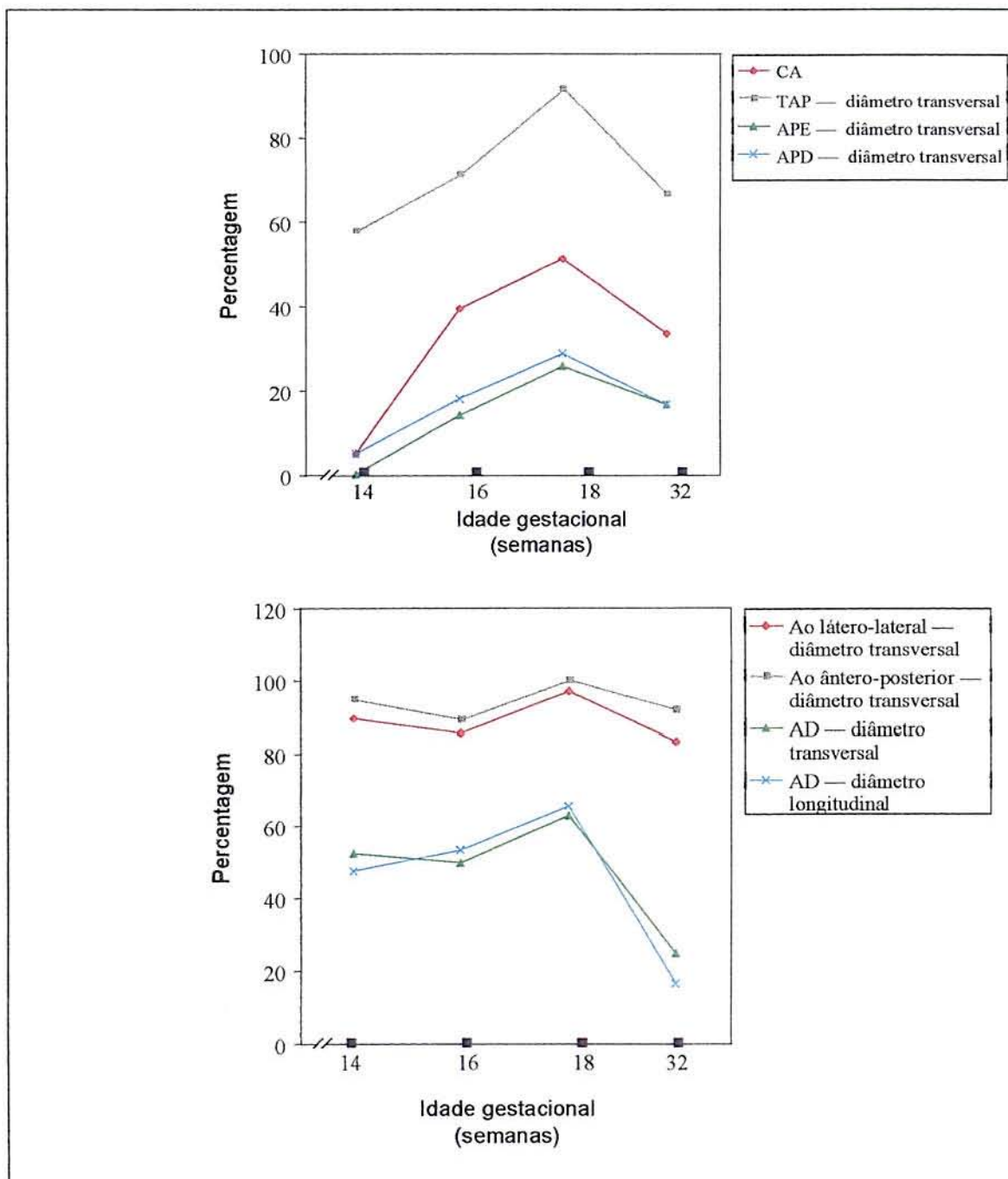


Figura 3.4. Representação gráfica da freqüência com que foram obtidas as medidas das diversas estruturas em um corte do eixo curto. CA=canal arterial; TAP=tronco da artéria pulmonar; APE=artéria pulmonar esquerda; APD=artéria pulmonar direita; Ao=aorta; AD=átrio direito.

A Figura 3.5 ilustra a percentagem de medidas obtidas em um corte do eixo longo e em um corte sagital do arco aórtico nas mesmas idades gestacionais já referidas. A obtenção do diâmetro da aorta descendente e do diâmetro longitudinal do átrio esquerdo diminuiu discretamente na 32ª semana. As demais estruturas tiveram as percentagens de aferição aumentadas com a progressão da gestação (Tabela 3.2).

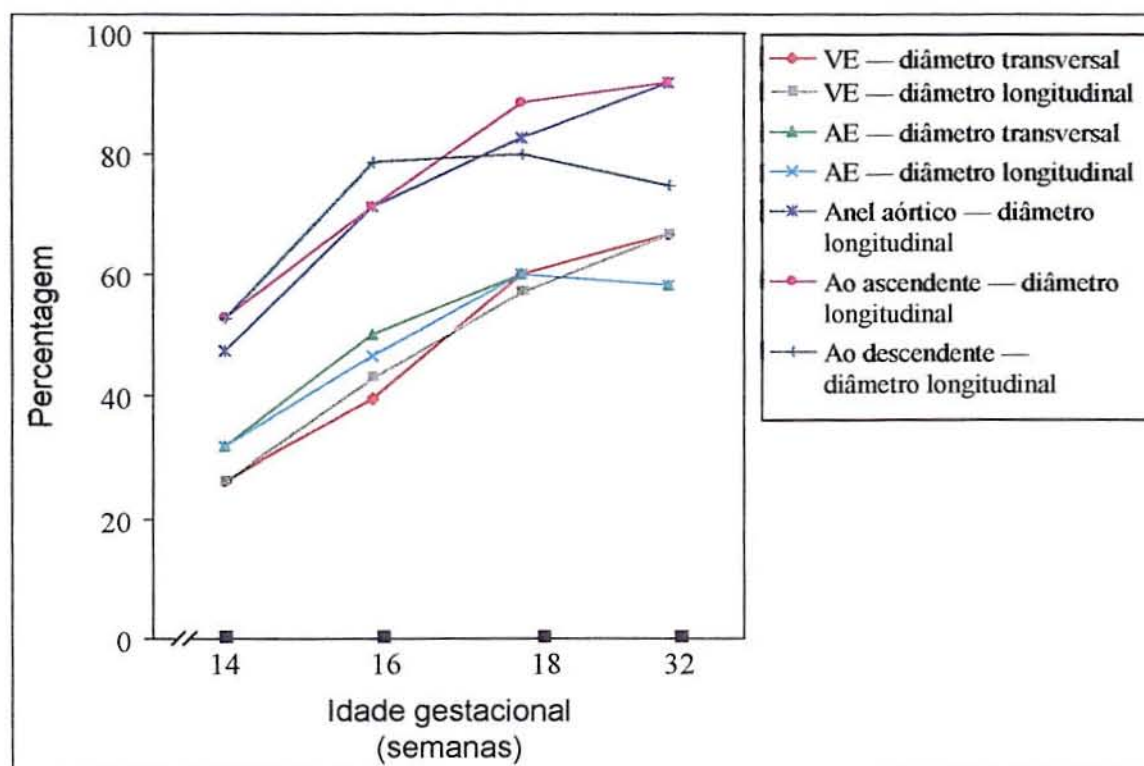


Figura 3.5. Representação gráfica da freqüência com que foram obtidas as medidas das cavidades esquerdas em um corte do eixo longo e da aorta em um corte sagital. VE=ventrículo esquerdo; AE=átrio esquerdo; Ao=aorta.

Os gráficos com as curvas de crescimento foram divididos em 7 figuras (Figuras 3.6 a 3.12). A idade gestacional em semanas está registrada sobre as abscissas e as dimensões ecocardiográficas em centímetros sobre as ordenadas. O coeficiente de correlação e a equação da regressão linear estão

indicados em cada gráfico. Todos os gráficos apresentam a linha de regressão. Foram elaborados para um intervalo de confiança de 95%. Permitem determinar a variabilidade das medidas e os valores esperados para fetos normais entre 12 e 32 semanas. Todas as medidas mostraram uma significativa correlação com a idade gestacional ($p < 0,05$).

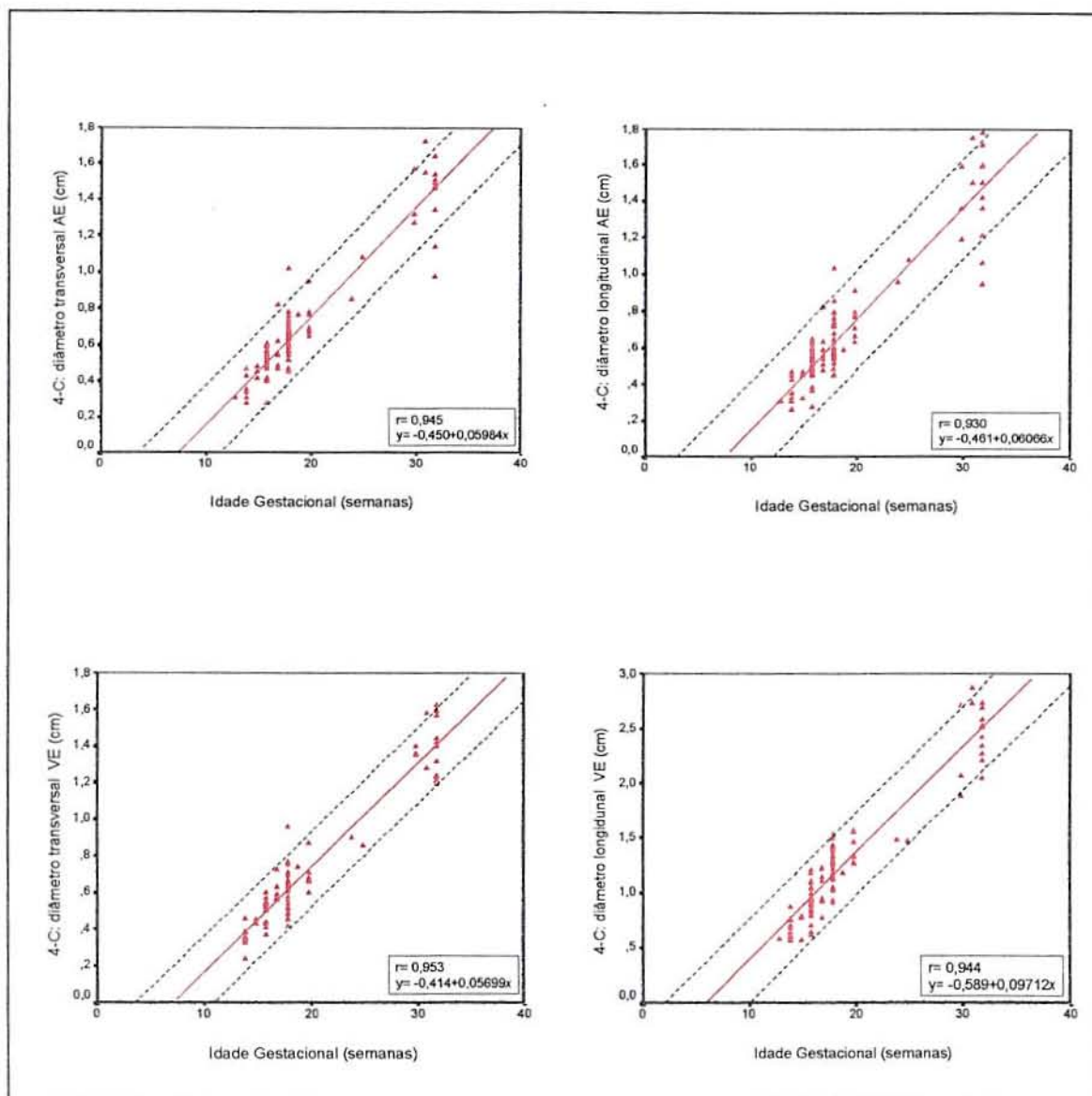


Figura 3.6. Correlações entre as dimensões das cavidades esquerdas obtidas em um corte de 4-câmaras e a idade gestacional. 4-C=corte de 4 câmaras; AE=átrio esquerdo; VE=ventrículo esquerdo.

As figuras 3.6 e 3.7 mostram as dimensões das cavidades cardíacas obtidas em um corte de 4-câmaras. A figura 3.8 mostra a espessura das paredes ventriculares em um corte de 4-câmaras. Nas figuras 3.9 e 3.10 estão indicadas as dimensões do canal arterial, da artéria pulmonar e seus ramos principais, do átrio direito e do anel aórtico, todas obtidas em um corte do eixo curto. As dimensões das cavidades esquerdas e do anel aórtico obtidas a partir de um corte do eixo longo estão na figura 3.11. A figura 3.12 indica as dimensões da aorta ascendente e descendente e das veias cavas superior e inferior em um corte sagital.

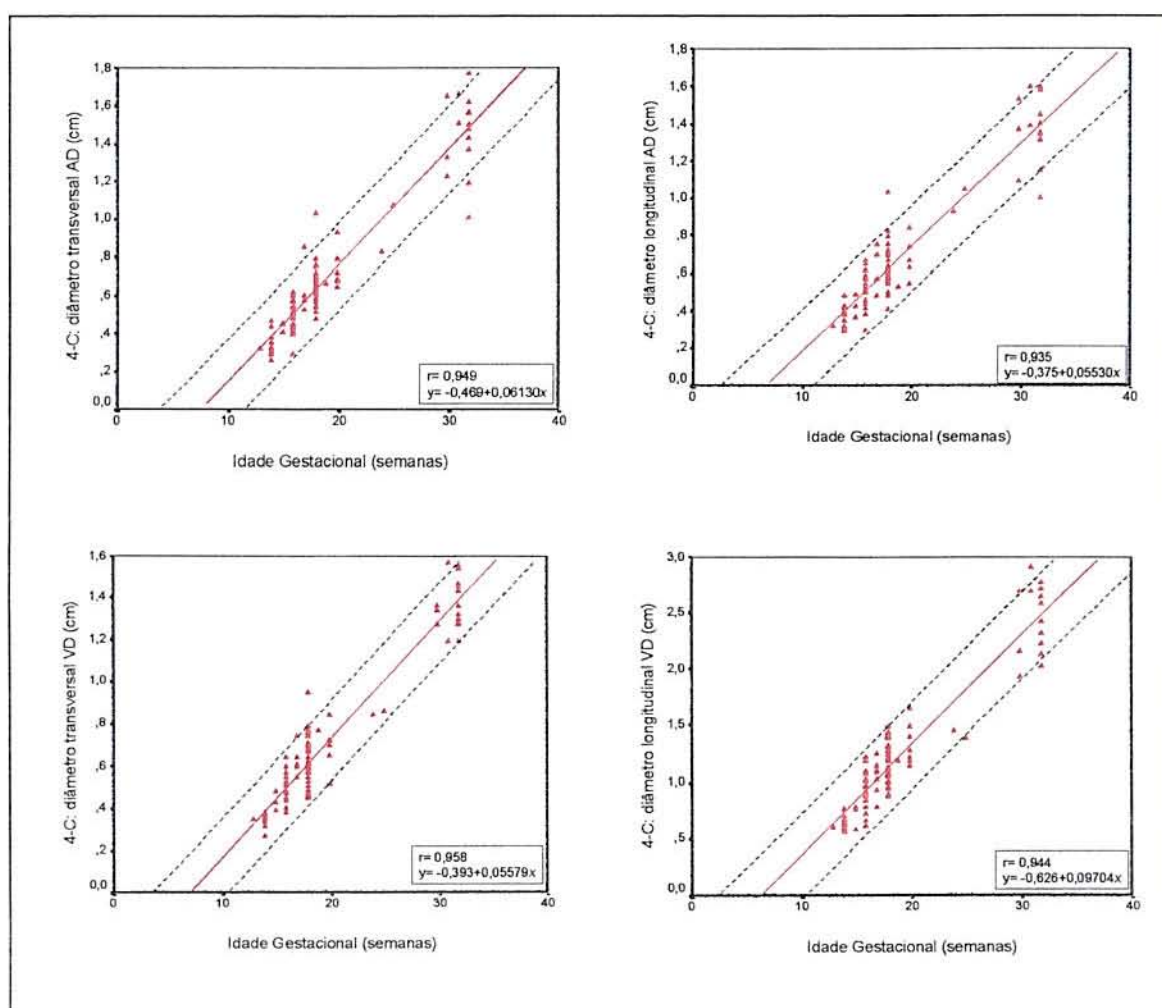


Figura 3.7. Correlações entre as dimensões das cavidades direitas obtidas em um corte de 4-câmaras e a idade gestacional. 4-C=corte de 4-câmaras; AD=átrio direito; VD=ventrículo direito.

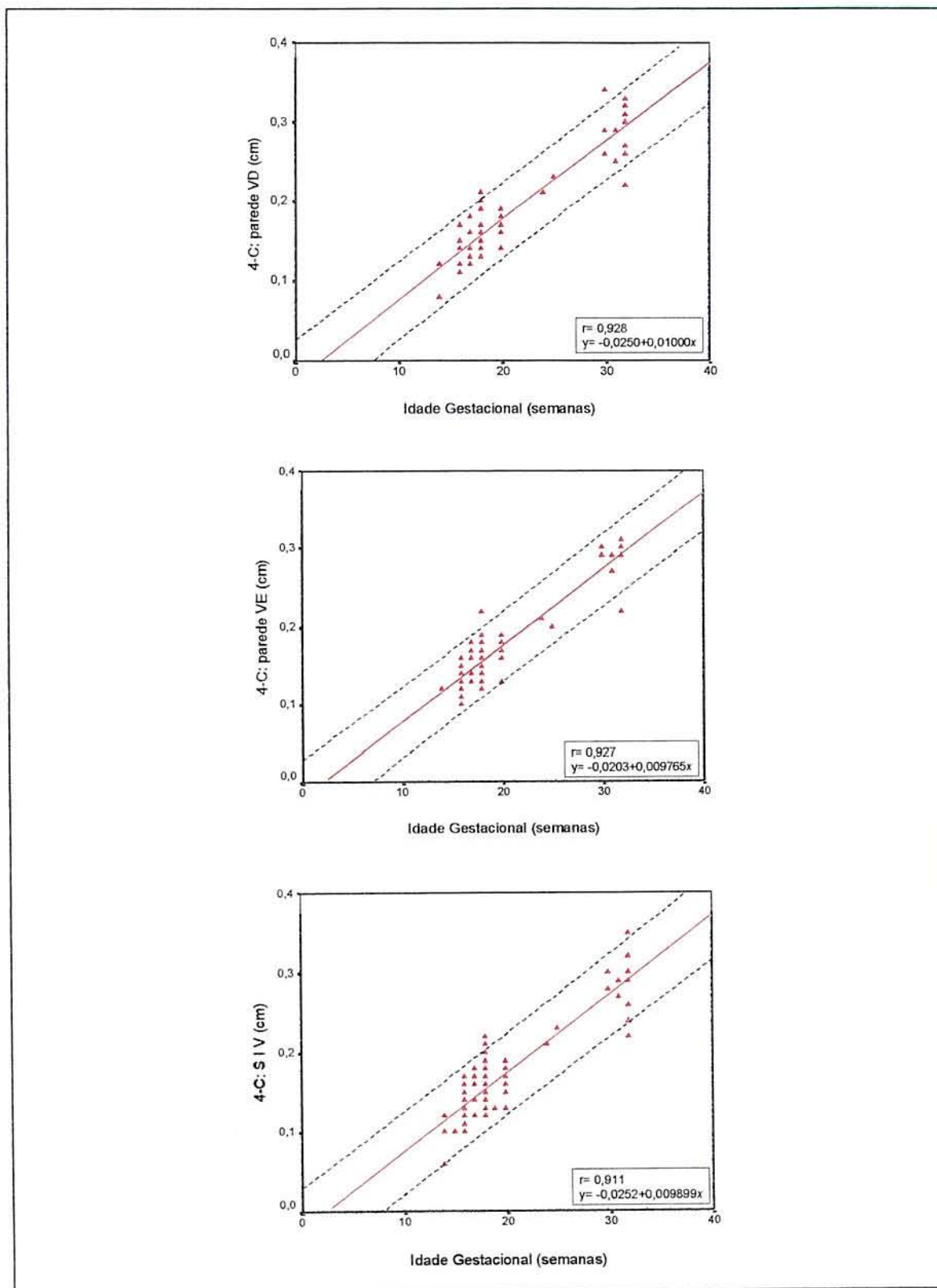


Figura 3.8. Correlações entre as dimensões das paredes ventriculares obtidas em um corte de 4-câmaras e a idade gestacional. 4-C=corte de 4-câmaras; VD=ventrículo direito; VE=ventrículo esquerdo; SIV=septo interventricular.

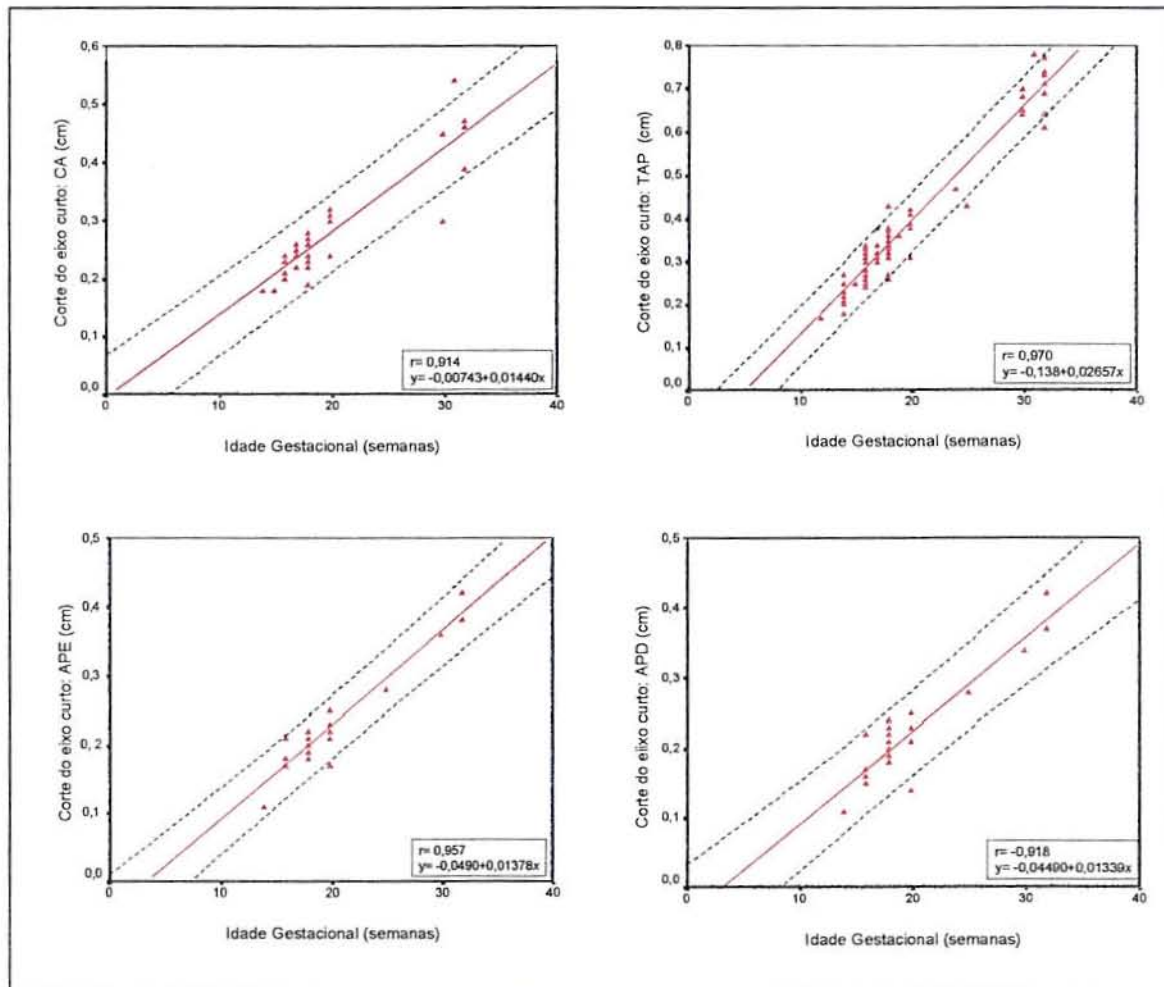


Figura 3.9. Correlações entre as dimensões vasculares obtidas em um corte do eixo curto e a idade gestacional. CA=canal arterial; TAP=tronco da artéria pulmonar; APE=artéria pulmonar esquerda; APD=artéria pulmonar direita.

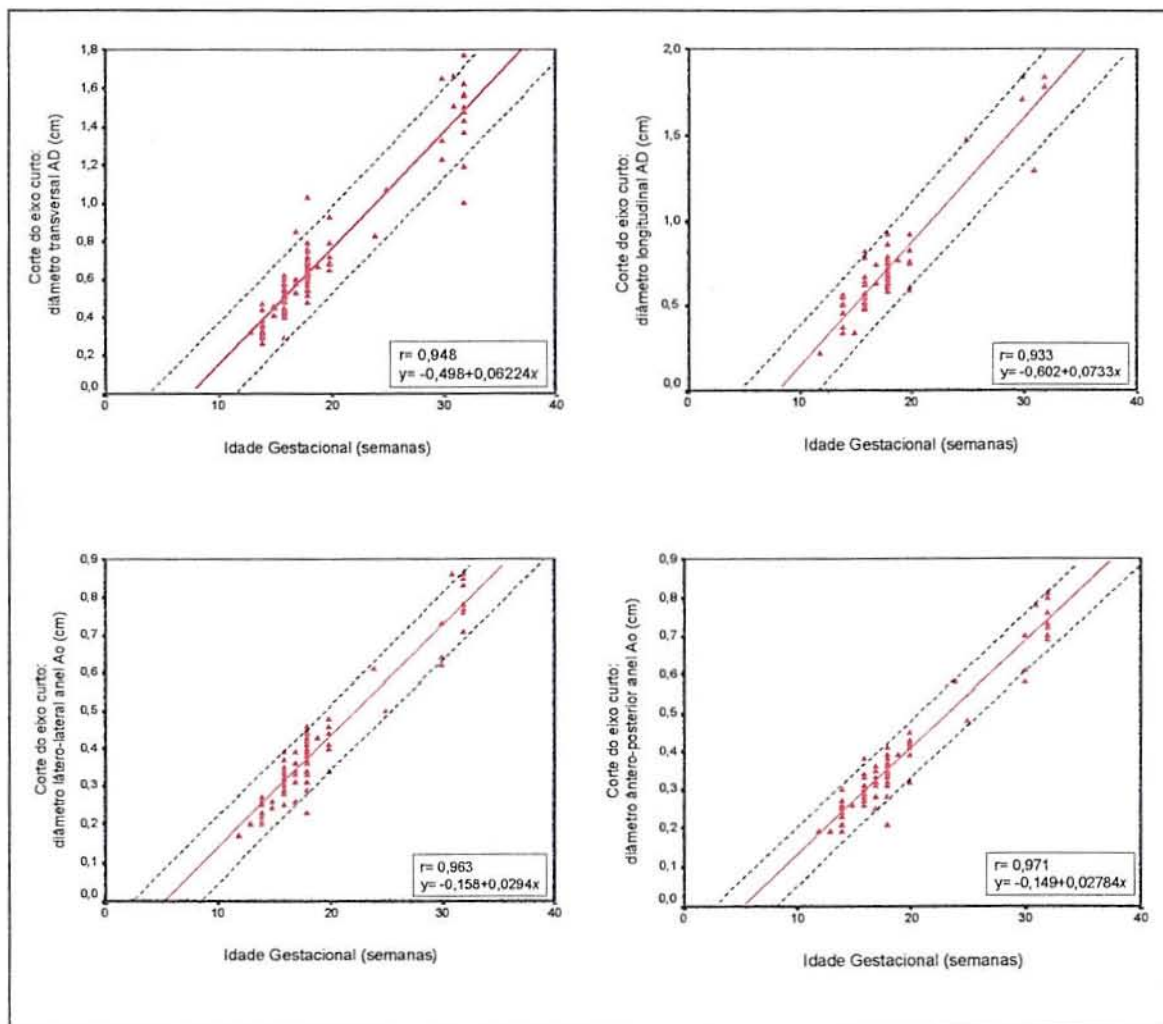


Figura 3.10. Correlações entre as dimensões do anel aórtico e do átrio direito obtidos em um corte do eixo curto e a idade gestacional. AD=átrio direito; Ao=aórtico.

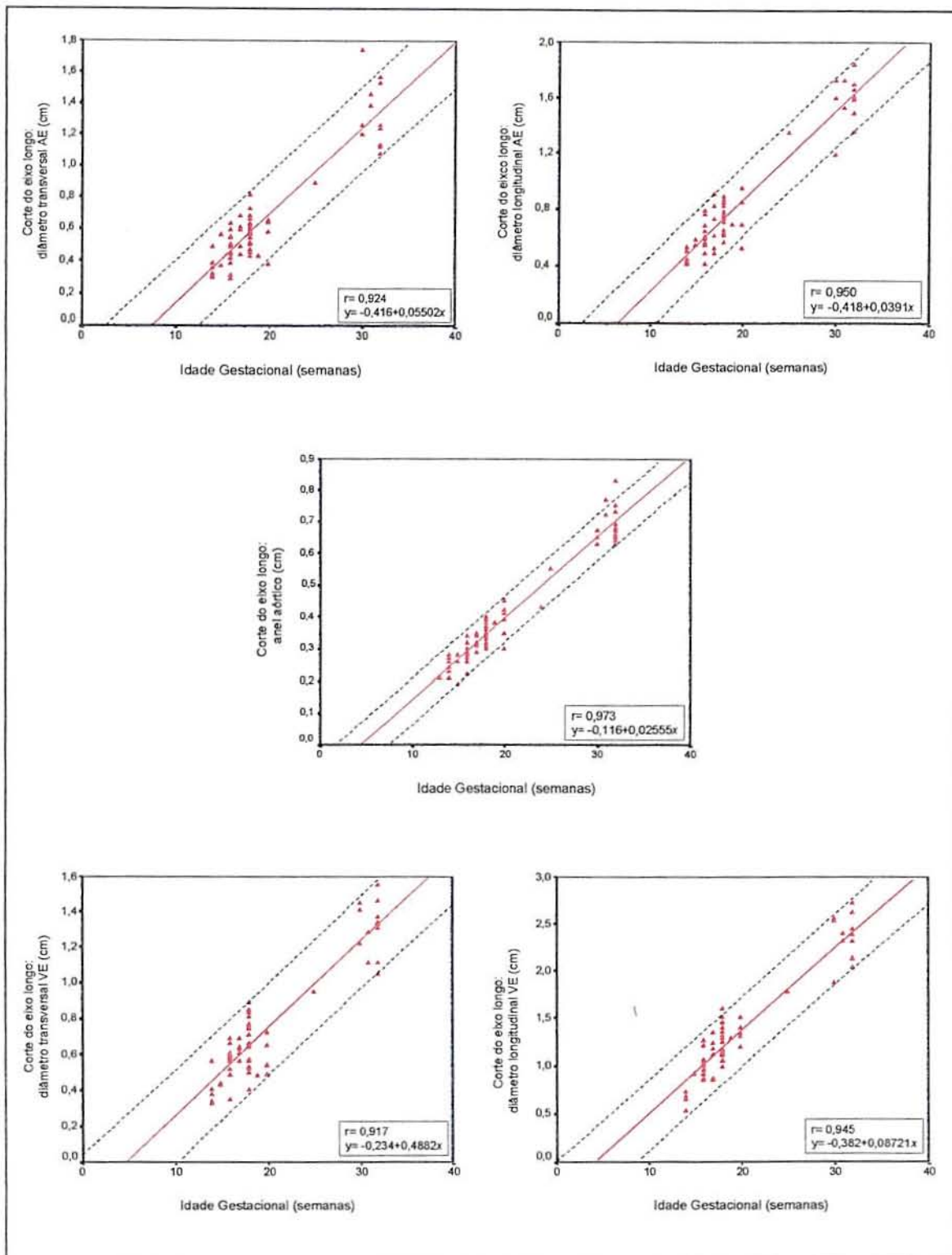


Figura 3.11. Correlações entre as dimensões das cavidades esquerdas e do anel aórtico obtidas em um corte do eixo longo e a idade gestacional. AE=átrio esquerdo; VE=ventrículo esquerdo.

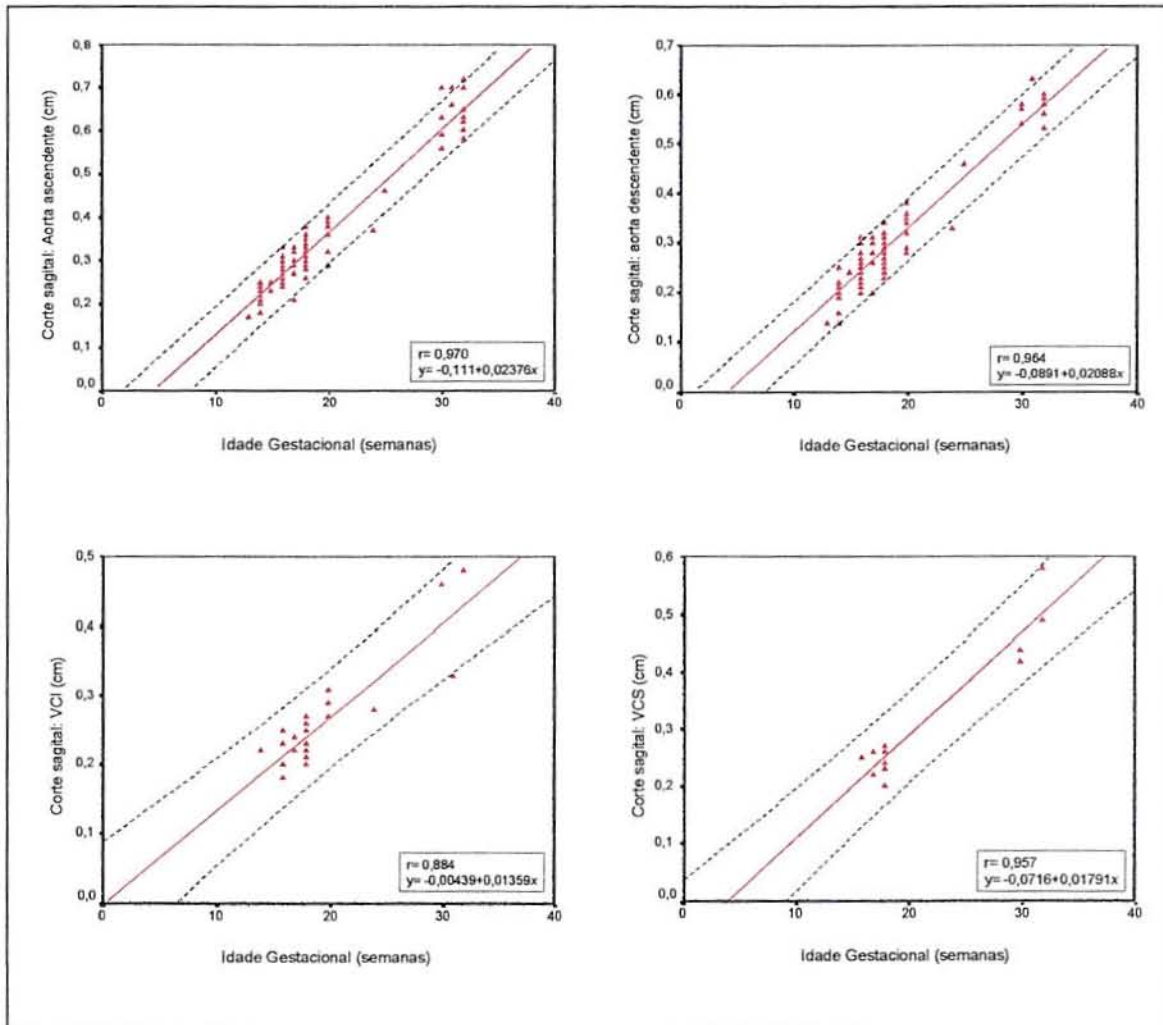


Figura 3.12. Correlações entre as dimensões vasculares obtidas em um corte sagital e a idade gestacional. Ao=aorta ascendente; Ao=aorta descendente; VCI=veia cava inferior; VCS=veia cava superior.

Não houve correlação entre o IR e a idade gestacional no período entre a 14ª e a 32ª semanas de gestação. O gráfico correspondente é apresentado na figura 3.13.

A variabilidade calculada intra-observador foi de 1,7% e a interobservador também foi de 1,7%

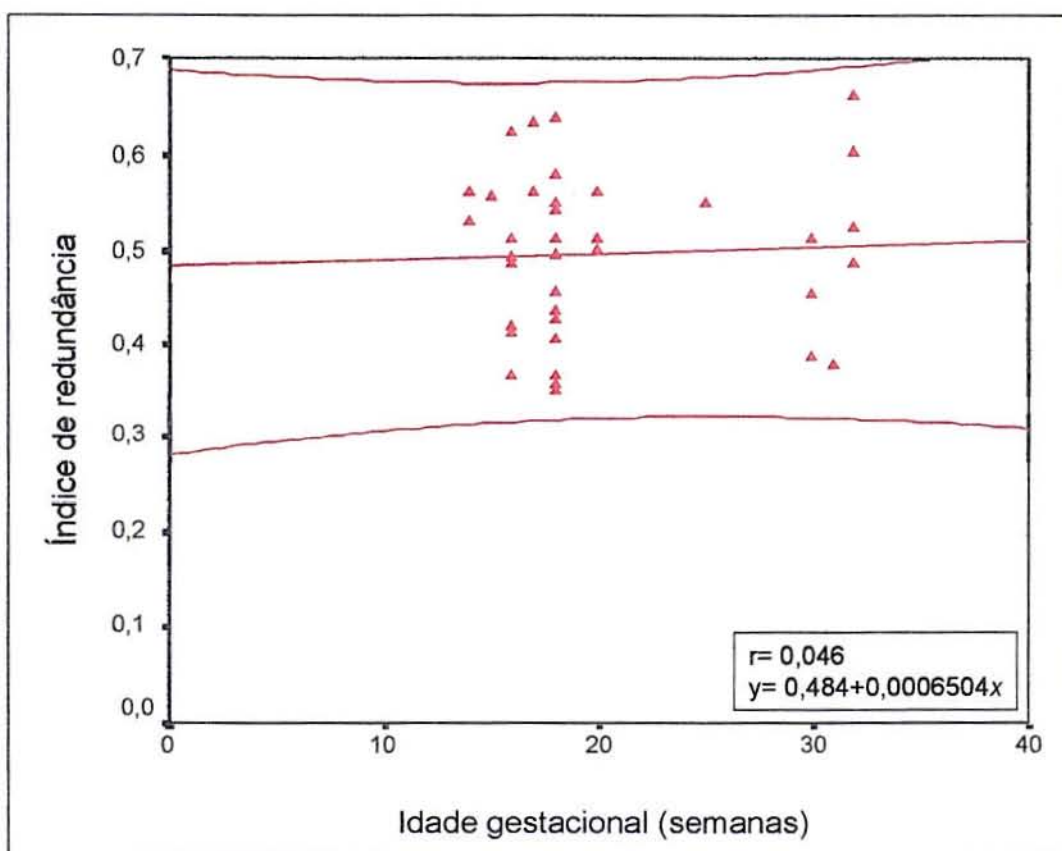


Figura 3.13. Correlação entre o índice de redundância e a idade gestacional.

3.4 DISCUSSÃO

Entre os 124 ecocardiogramas fetais que foram considerados com adequada qualidade de imagem, em algumas projeções essa qualidade foi considerada duvidosa para a realização das medidas. Nesses casos, as medidas foram aferidas e catalogadas como “duvidosas”. Esse achado ocorreu, na maioria dos cortes estudados, com mais frequência nas idades gestacionais mais precoces. No momento da análise dos dados, foram elaboradas duas curvas de crescimento distintas para cada estrutura estudada nas diferentes projeções: uma curva a partir das medidas consideradas “adequadas” e outra com os dados considerados “duvidosos”. As duas curvas comparadas mostraram-se frequentemente diferentes entre si. A partir dessa análise inicial, as medidas consideradas como duvidosas foram desprezadas e as análises subsequentes incluíram apenas as medidas consideradas apropriadas.

Para que o exame ecocardiográfico fosse incluído no presente estudo era suficiente que houvesse uma medida entre as 28 previamente definidas que fosse de qualidade adequada. Entre os 10 ecocardiogramas não incluídos por desqualificação das imagens, 6 haviam sido realizados com idade gestacional de 14 semanas. Entre os exames incluídos havia apenas 2 fetos com idade gestacional abaixo de 14 semanas: um com 12 semanas de vida intra-uterina e outro com 13 semanas. No estudo realizado com 12 semanas, só foi possível obter com segurança uma medida das 28 definidas anteriormente: o tronco da artéria pulmonar em um corte do eixo curto. As outras estruturas identificadas

neste estudo ecocardiográfico não foram consideradas próprias para aferição. No ecocardiograma realizado com 13 semanas de idade gestacional, 11 das 28 medidas foram consideradas apropriadas.

Medidas ecocardiográficas fetais normais foram relatadas anteriormente em vários estudos (189,192-195,199,209). O presente trabalho, no entanto, apresenta curvas de crescimento normais obtidas através de ecocardiografia transabdominal a partir de idade gestacional mais precoce.

A importância da obtenção de um corte de 4-câmaras e a sua sensibilidade para diagnóstico ecocardiográfico intra-útero foi relatado anteriormente e é, no presente, bem estabelecida (211). Cerca de 80% das anormalidades cardíacas detectadas em período pré-natal são diagnosticadas em fetos que apresentam alterações ao corte de 4-câmaras. A identificação das vias de saída do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito aumentam a sensibilidade do método (212,213)

A quantidade de medidas que se pôde obter com 14 semanas de gestação foi significativamente mais baixa do que nas semanas subseqüentes. Apesar disso, em mais da metade dos casos estudados com 14 semanas, foi possível aferir as principais medidas ao corte de 4-câmaras, bem como das vias de saída do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito. Essas mesmas estruturas foram avaliadas com sucesso em mais de 75% dos casos na 16ª semana.

Um dos critérios básicos para se suspeitar de anomalia cardíaca congênita no feto é a falta de proporcionalidade entre as câmaras cardíacas

(6). Considerando que várias estruturas cardíacas puderam ser medidas com 14 semanas, seria possível detectar uma assimetria entre as cavidades cardíacas. Esse sinal seria um forte indicativo de patologia e uma indicação formal para monitorar o crescimento do coração desse feto nas próximas semanas. Assim, por exemplo, medidas normais do diâmetro ventricular esquerdo com 14 semanas de gestação poderiam ser comparadas com medidas do mesmo feto abaixo dos limites normais na 30^a semana, sugerindo o diagnóstico de hipoplasia do coração esquerdo. Julgamos indicado o acompanhamento ecocardiográfico a partir da 14^a semana de gestação em gestações consideradas de alto risco para cardiopatias fetais. A frequência na obtenção de medidas em fases tão precoces não sugere realização de ecocardiografia fetal de rotina nesta faixa etária, embora possa ser indicado em casos individuais. O estudo demonstra que imagens cardíacas fetais podem ser obtidas através do abdome materno com alto índice de confiabilidade a partir da 16^a da gestação. Ecocardiogramas fetais apropriados são dificilmente obtidos entre a 12^a e a 14^a semanas. Após esse período, há um aumento na frequência com que se obtém imagens adequadas e com 16 semanas, 2/3 dos exames permitiram que se realizassem medidas das estruturas cardíacas.

Desde 1980, existem relatos isolados de ecocardiogramas fetais transabdominais realizados a partir da 14^a semana de gestação (179). Com o notório progresso tecnológico e a conseqüente modernização dos equipamentos é natural que após 20 anos de experiência se possa reduzir, como rotina, a idade gestacional em que os fetos são examinados, para a detecção de cardiopatias congênitas em fases mais precoces. As anomalias

cardíacas congênitas evoluem intra-útero em diferentes estágios da gestação (202,214-218). Quanto mais precocemente iniciarmos o acompanhamento dessas alterações, mais habilitados estaremos para compreender a formação e as malformações do coração. O ecocardiograma realizado precocemente não substitui o estudo em fase mais avançada mas proporciona um monitoramento mais adequado desse feto.

A discreta redução observada na quantidade de medidas obtidas na 32ª semana pode ser explicada por razões já conhecidas (219). No final da gestação o volume do líquido amniótico é relativamente menor, o que pode dificultar um pouco a obtenção de imagens a partir de alguns ângulos. A calcificação da coluna e a maior ecogenicidade das costelas também podem influir nesse sentido.

Zielinsky e colaboradores haviam determinado em nível local, os padrões de normalidade da espessura do septo interventricular do feto a partir da 22ª semana, através de ecocardiografia modo M (220). A linha de crescimento que determinamos atualmente para a espessura do septo interventricular é muito próxima àquela estabelecida por Zielinsky e colaboradores (Figura 3.14). Os intervalos de confiança mais estreitos, no estudo atual, refletem o maior número de casos avaliados. Pode se afirmar que os resultados são superponíveis e que as mensurações obtidas pelos dois métodos se equivalem.

Para todas as estruturas medidas, as relações entre as dimensões aferidas e a idade gestacional foram lineares. Quando essas mesmas medidas

são combinadas com medidas realizadas em fases mais tardias da gestação (209), ampliando a faixa etária em estudo, muitos gráficos apresentaram curvatura e não linearidade (210). No início da gestação, quando o crescimento é mais acelerado, a linha de correlação é mais vertical. O acréscimo de casos na fase final ocasionou a curvatura dos gráficos.

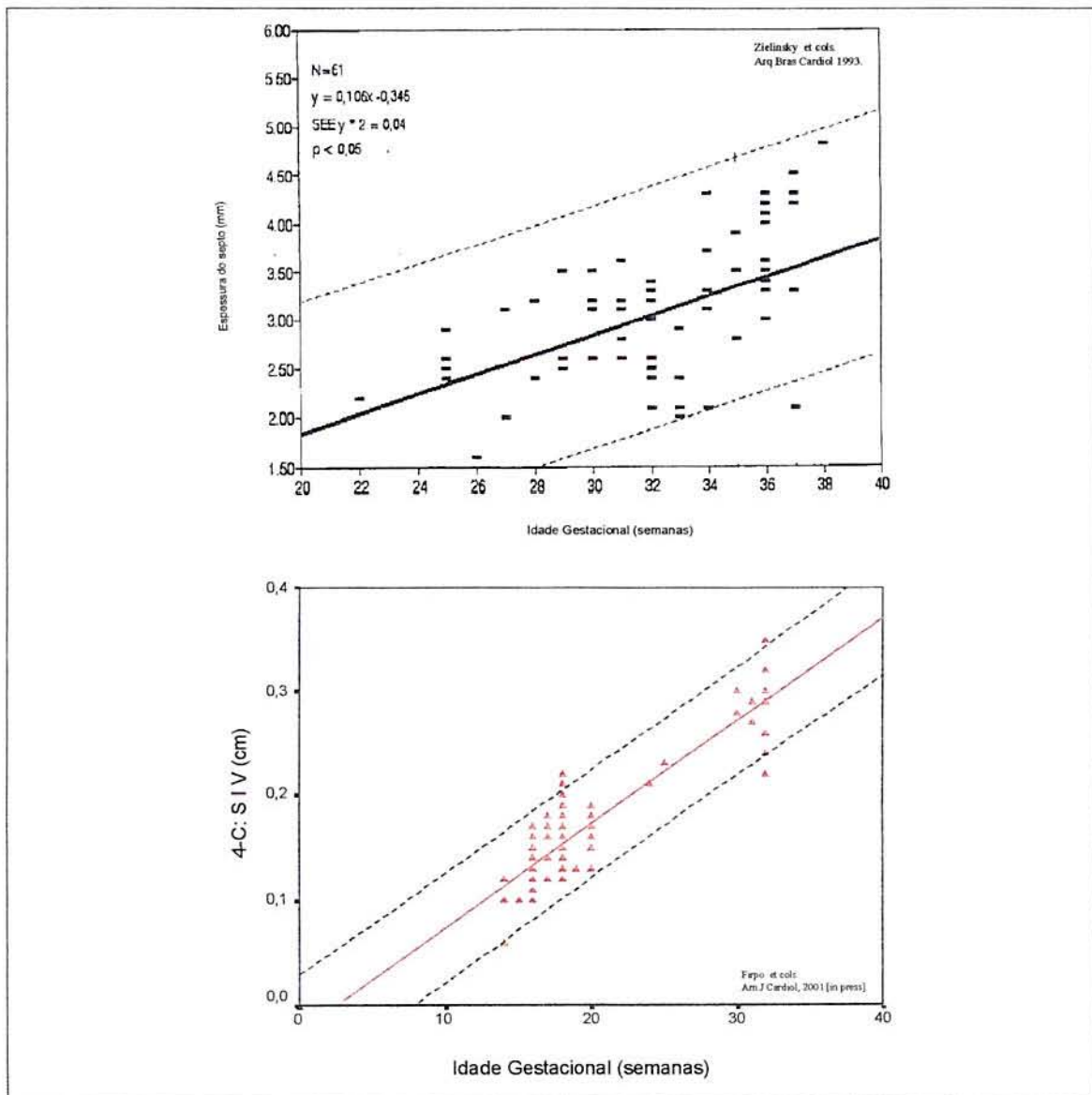


Figura 3.14. Comparação entre o nomograma da espessura do septo interventricular obtido por Zielinsky e colaboradores por modo M e no estudo atual por ecocardiograma bidimensional. 4-C=corte de 4-câmaras; SIV=septo interventricular.

A mobilidade do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo, regulando o fluxo através do forame oval, é uma característica do coração do feto. O diâmetro do forame oval aumenta linearmente com a idade gestacional (21). Em estudo anterior observamos a mobilidade do *septum primum* através de ecocardiogramas seriados em 15 fetos sem cardiopatia estrutural, em idades gestacionais variáveis entre 22 e 39 semanas. Constatamos que havia uma tendência individual a reduzir o índice de redundância ao longo do período gestacional estudado. No presente estudo o índice de redundância manteve-se praticamente constante entre a 14^a e 32^a semanas. Não é possível comparar os resultados encontrados nos dois trabalhos por que o delineamento de ambos é distinto e porque foram realizados contemplando fetos em diferentes intervalos gestacionais.

A medida do índice de redundância no estudo atual teve caráter retrospectivo pois no delineamento inicial o objetivo era determinar apenas medidas de cavidades e vasos. Posteriormente, quando os exames gravados foram analisados, foi incluída a avaliação da mobilidade do *septum primum*. Foi possível aferir essa medida em apenas 37 ecocardiogramas dos 124 incluídos no estudo. Provavelmente, esse número seria significativamente maior se esse objetivo tivesse sido estabelecido anteriormente. A análise desses 37 casos sugere limites de normalidade para o índice de redundância em fetos sem cardiopatia, no período entre 14 e 32 semanas de gestação.

O presente estudo permite concluir que é possível, com a tecnologia que dispomos atualmente, realizar exames ecocardiográficos fetais a partir da 14^a semana de gestação, e sugere que tais exames podem ser realizados com

adequada confiabilidade e rotineiramente a partir da 16^a semana. Também nos fornece tabelas com dimensões normais de diversas estruturas do coração do feto, entre 12 e 32 semanas de vida intra-uterina e avalia a mobilidade do *septum primum*, da 14^a a 32^a semana.

4 AVALIAÇÃO DOPPLER-ECOCARDIOGRÁFICA DA VELOCIDADE DE FLUXO ATRAVÉS DAS VALVAS ATRIOVENTRICULARES E VENTRÍCULO-ARTERIAIS ENTRE 12 E 18 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL

4.1 INTRODUÇÃO

O perfil da curva de fluxo atrioventricular do feto normal é diferente daquele observado na vida pós-natal. A velocidade diastólica final, coincidindo com a contração atrial, é consistentemente mais elevada do que a velocidade de enchimento diastólico precoce, fazendo com que a onda A seja dominante (221).

As curvas de enchimento ventricular sofrem modificações ao longo da gestação (117,120). De acordo com a maioria dos estudos, a relação E/A aumenta progressivamente com o avanço da idade gestacional (118,119,122,123,221), embora a velocidade da onda A se mantenha sempre mais elevada do que a da onda E. O significado desta evolução ainda é obscuro. Não parece estar relacionado a uma pequena redução da frequência cardíaca que ocorre na segunda metade da gestação (117,122), mas existem controvérsias (119). Algumas vezes é interpretada como complacência ventricular diminuída (121,123,221) que tende a se normalizar ao longo da gestação com a maturação da função ventricular. Outra possibilidade seria de que, com o aumento do fluxo cardíaco durante o crescimento do coração, houvessem modificações no gradiente de pressão atrioventricular ao longo do ciclo cardíaco (118); haveria uma alteração na relação entre as velocidades de enchimento precoce e tardia, sem alteração na complacência ventricular. Também foi sugerido que as modificações mais importantes no enchimento ventricular ao longo da gestação ocorreriam durante o processo de

relaxamento (122). Precocemente na gestação, um relaxamento reduzido resultaria em um pequeno gradiente atrioventricular e, conseqüentemente, pouco sangue entraria no ventrículo na primeira parte da diástole. Um grande volume permaneceria no átrio no momento da contração atrial, causando alto gradiente e maior pico de velocidade da onda A. A maturação fetal estaria associada à melhora do relaxamento ventricular e a uma onda E progressivamente mais proeminente.

Existe discordância sobre o comportamento do fluxo mitral e tricúspide, que apresentariam uma evolução distinta durante o período pré-natal (115,123-126). É possível que alterações na pré-carga e na pós-carga ao longo da vida fetal, ligadas a modificações da resistência vascular da placenta, também possam influenciar as curvas de enchimento ventricular (119,132).

Observações variáveis sobre o fluxo de via de entrada ao longo da vida intra-uterina sugerem que novos estudos devem ser realizados. Existem poucos relatos sobre a hemodinâmica cardíaca fetal em fases precoces da gestação, a maioria utilizando ultra-sonografia transvaginal (114,115,222). O fluxo das vias de saída de ambos os ventrículos também foi objeto de poucos estudos nesse período. Os autores concordam que a velocidade de fluxo através das valvas aórtica e pulmonar aumentam ao longo da gestação. Mas essas observações também foram realizadas em fases mais tardias (111,119,221) ou por via transvaginal (115,222).

No presente trabalho, foram medidas as velocidades dos fluxos através das valvas mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar em 86 ecocardiogramas fetais

entre 12 e 18 semanas de idade gestacional, usando Doppler-ecocardiografia transabdominal.

O objetivo do presente estudo é analisar o fluxo cardíaco em fetos normais no final do primeiro e início do segundo trimestre gestacional e avaliar as modificações nas curvas de velocidade de fluxo durante esse período.

4.2 PACIENTES E MÉTODOS

Entre maio de 1995 e junho de 1998 foram realizados 86 ecocardiogramas fetais normais com registro de Doppler espectral para análise de velocidade de fluxo. Os exames foram executados no Laboratório de Ecocardiografia do Departamento de Pediatria, Divisão de Cardiologia Pediátrica e Instituto de Pesquisa Cardiovascular da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF) em fetos entre 12 e 18 semanas de idade gestacional. As gestantes foram encaminhadas para estudo ecocardiográfico precoce por história familiar de cardiopatia congênita ou eram profissionais da área da saúde que participaram voluntariamente. A idade gestacional foi determinada a partir da data da última menstruação e confirmada pelo obstetra da paciente, através dos métodos habituais (206,207).

Foram utilizados para a realização dos exames um aparelho Acuson 128XP ou um Acuson Sequoia C256 (Mountain View, California), equipados com transdutores de 5, 7,5 ou 8,5 mHZ. Os estudos foram gravados em fita magnética para análise posterior.

O exame ecocardiográfico bidimensional do feto foi realizado de maneira habitual, seguindo a abordagem seqüencial segmentar (208), incluindo imagens equivalentes àquelas obtidas após o nascimento. A anatomia cardíaca foi avaliada inicialmente e o feto só foi incluído no estudo se as imagens obtidas fossem de qualidade adequada e afastassem cardiopatia. A seguir foi realizada a análise dos fluxos utilizando Doppler pulsado. As curvas

correspondentes ao fluxo através das valvas atrioventriculares foram obtidas a partir de um corte de 4-câmaras. A amostra volume foi colocada em posição imediatamente distal aos folhetos valvares, no interior dos ventrículos. A velocidade de fluxo na aorta ascendente foi registrada em um corte de 5 câmaras e o fluxo pulmonar foi obtido a partir de um corte transversal dos vasos da base. Nas vias de saída, a amostra volume foi colocada em posição imediatamente distal às valvas semilunares. Para obter as velocidades máximas, somente foram incluídos no estudo os fetos nos quais foi possível alinhar o feixe de ultra-som e a direção do fluxo sanguíneo de forma paralela ou formando um ângulo inferior a 20° . As velocidades máximas foram medidas usando o ponto mais denso do registro espectral. Foram registrados sempre três batimentos consecutivos na ausência de movimentos respiratórios fetais. As variáveis medidas foram: o pico da onda A e o pico da onda E em cm/s, correspondentes ao fluxo mitral e tricúspide, a velocidade máxima de fluxo aórtico e a velocidade máxima de fluxo pulmonar. Para cada variável foi obtida a média dos três batimentos registrados. A relação E/A foi calculada para cada batimento.

Um conjunto de 15 medidas selecionadas randomicamente foram obtidas por um segundo observador e outra vez pelo primeiro autor, de forma cega, para determinar a variabilidade inter e intra-observador. A variabilidade foi calculada para ser expressa em percentagem, de acordo com a fórmula $(O_1 - O_2) / (O_1 + O_2) \times 100$.

A análise estatística utilizou regressão linear e correlação de Pearson para estabelecer a relação entre a idade gestacional e 1) velocidade da onda E

mitral, 2) velocidade da onda A mitral, 3) relação E/A mitral, 4) velocidade da onda E tricúspide, 5) velocidade da onda A tricúspide, 6) relação E/A tricúspide, 7) velocidade do fluxo aórtico e 8) velocidade do fluxo pulmonar. Foram usados intervalos de confiança de 95%.

4.3 RESULTADOS

O número de exames obtidos em cada local, de acordo com a idade gestacional, está indicado na tabela 4.1.

Tabela 4.1. Número de estudos obtidos em cada valva, de acordo com a idade gestacional.

Idade gestacional (semanas)	n	Localização			
		Mitral	Tricúspide	Aorta	Pulmonar
12	1	1	1	1	1
13	1	1	1	nenhum	1
14	14	5	7	8	9
15	3	1	1	2	2
16	27	15	13	19	18
17	7	2	1	5	4
18	33	18	15	23	24
Total	86	43	39	58	59

Quarenta e três registros de Doppler foram obtidos a partir do fluxo mitral. As velocidades máximas das ondas E e A mitral apresentaram fraca correlação com a idade gestacional e essa correlação não foi estatisticamente significativa (Figura 4.1).

Foram registrados 39 estudos de Doppler espectral do fluxo tricúspide. A correlação entre a velocidade da onda E da tricúspide e o período gestacional também não foi significativa (Figura 4.2). Houve correlação fraca porém

significativa entre a onda A da válvula tricúspide e a idade gestacional ($r=0,318$; $p<0,05$) (Figura 4.2).

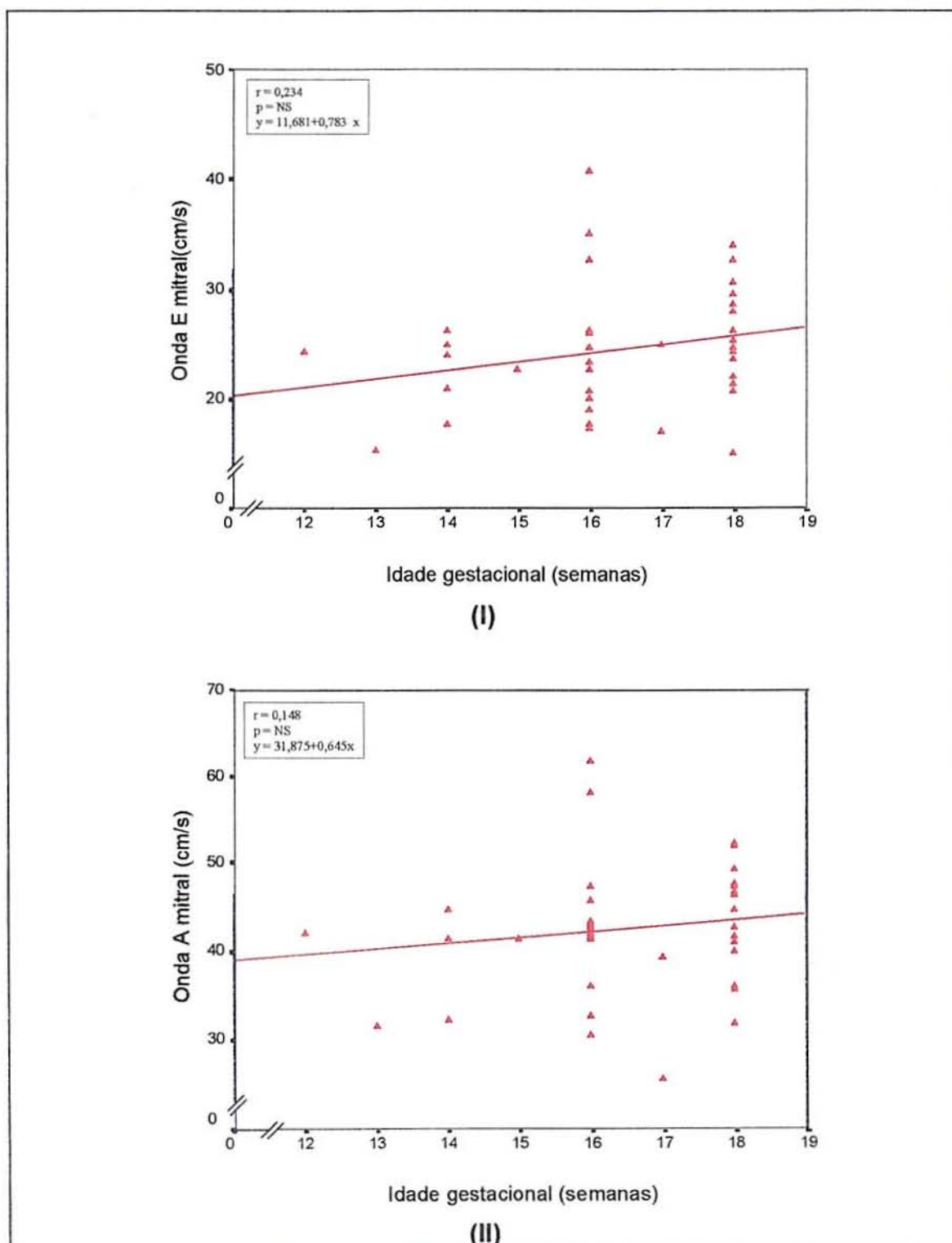


Figura 4.1. Correlação entre a velocidade de fluxo mitral e a idade gestacional. (I) Onda E mitral. (II) Onda A mitral.

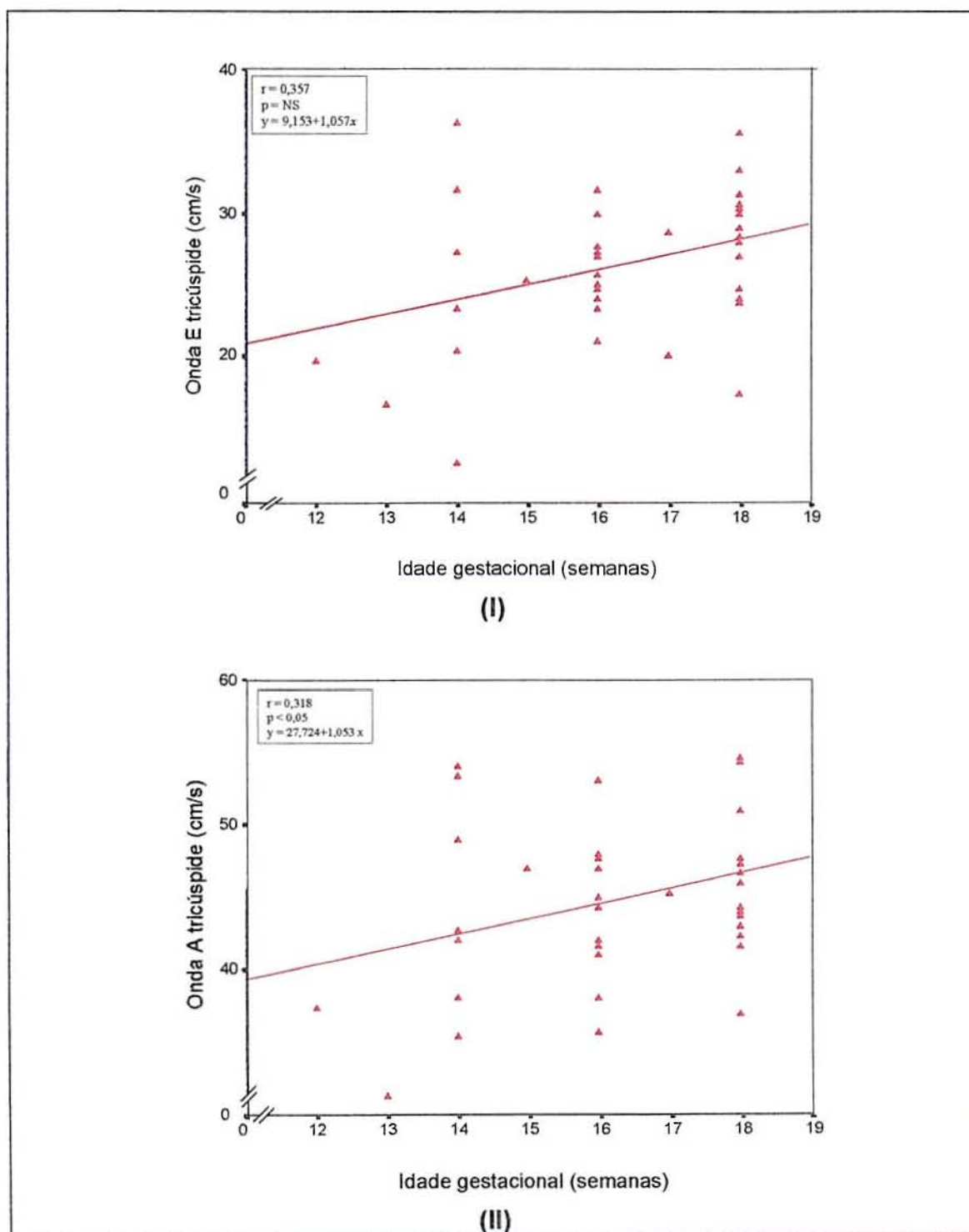


Figura 4.2. Correlação entre a velocidade do fluxo tricúspide e a idade gestacional. (I) Onda E tricúspide. (II) Onda A tricúspide.

A correlação entre a idade gestacional e a relação E/A tanto do fluxo mitral quanto do fluxo tricúspide não foi estatisticamente significativa (Figura 4.3).

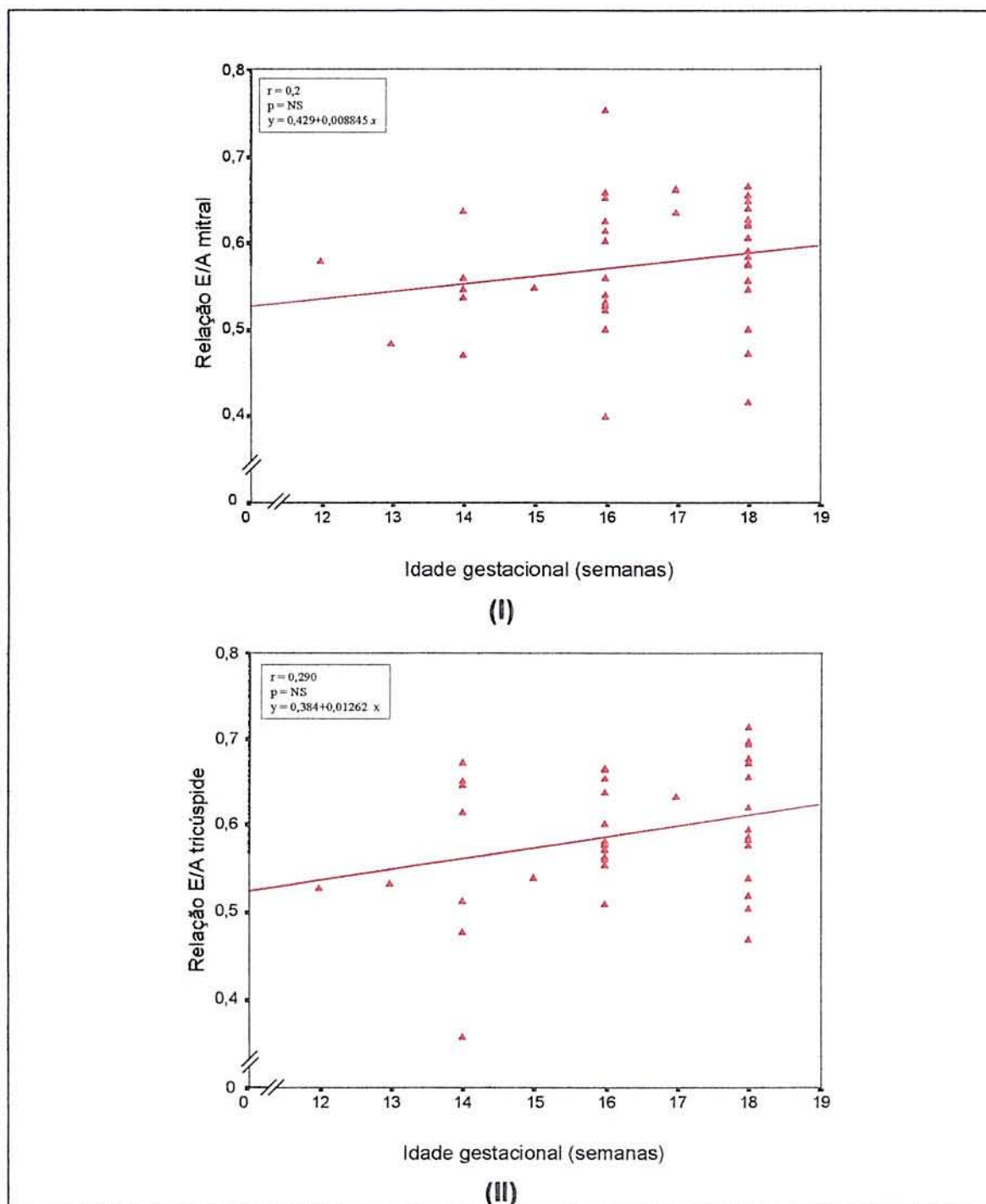


Figura 4.3. Correlação entre a relação E/A e a idade gestacional. **(I)** Relação E/A mitral. **(II)** Relação E/A tricúspide.

Foram obtidos 58 registros de fluxo através da valva aórtica e 59 registros através da valva pulmonar. Houve correlação significativa entre a idade gestacional e a velocidade de fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo ($r=0,565$; $p<0,001$) e na via de saída do ventrículo direito ($r=0,422$; $p=0,01$) (Figura 4.4).

A variabilidade calculada intra-observador foi de 0,6% e a variabilidade inter-observador foi de 1,7%.

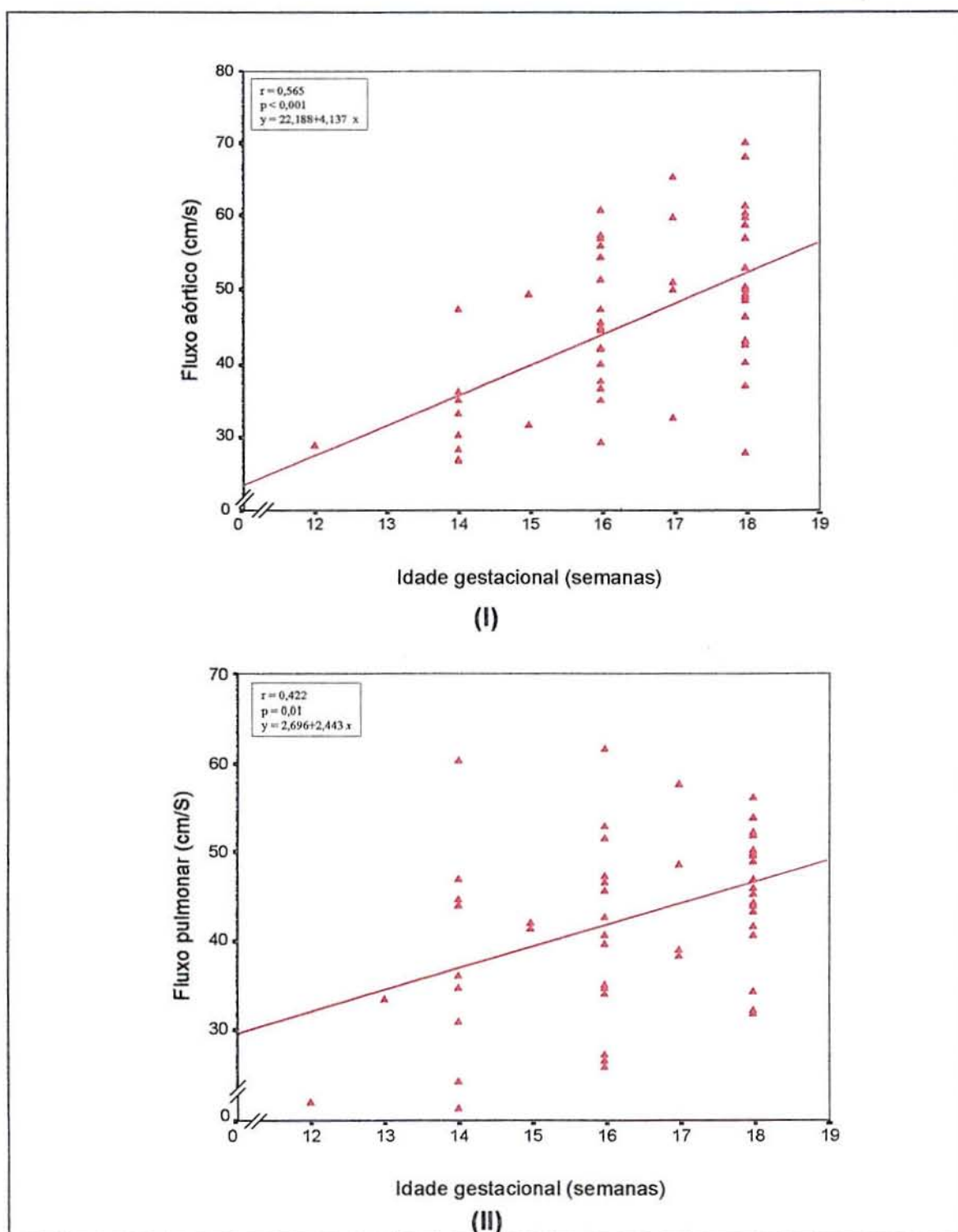


Figura 4.4. Correlação entre as velocidades de fluxo nas vias de saída ventriculares e a idade gestacional. **(I)** Velocidade de fluxo aórtico. **(II)** Velocidade de fluxo pulmonar.

4.4 DISCUSSÃO

Os dados foram analisados retrospectivamente. Por isso, a frequência com que foram obtidos os registros de fluxo é inferior àquela que seria possível obter, caso o estudo tivesse um desenho prospectivo.

Houve aumento da velocidade de fluxo ao longo do período estudado, através das valvas mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar. Ainda que algumas das correlações observadas tenham sido fracas e sem significância estatística, a tendência ao aumento da velocidade do fluxo foi registrada nas 4 valvas. Da mesma forma, houve aumento da relação E/A para ambas valvas atrioventriculares.

Embora as modificações ocorridas na velocidade do fluxo mitral durante o período gestacional estudado não sejam estatisticamente significativas, observou-se aumento dessa velocidade, com aumento da relação E/A, de acordo com alguns trabalhos divulgados previamente (115,118,119). Estudos realizados em fases mais adiantadas da gestação atribuíram as modificações observadas no perfil do fluxo atrioventricular à maturação do coração do feto. Essas modificações foram constatadas, em geral, na segunda metade da gestação (119,126). Consideramos que provavelmente seja necessário um período mais longo de observação para que se registrem mudanças significativas na velocidade dos fluxos de via de entrada do coração do feto. É

possível também que essas modificações só possam ser apreciadas em períodos mais tardios, pois o fluxo através das valvas atrioventriculares apenas se torna bifásico, permitindo a diferenciação da onda A e da onda E em torno da 10ª semana (114,116).

Também não foram significativas as variações da onda E da valva tricúspide mas a onda A aumentou significativamente a sua velocidade de fluxo, diferente do que foi relatado por Reed e colaboradores (123) que, estudando o fluxo atrioventricular de fetos a partir da 17ª semana de idade gestacional, observaram aumento da onda E tricúspide e ausência de variações da onda A. Para justificar o aumento de velocidade constatado no fluxo de enchimento tardio do ventrículo direito através da teoria da dominância direita, seria necessário que tivéssemos observado, também, um aumento na velocidade da onda E tricúspide (114,117). Esse é um aspecto do presente estudo que demanda observações posteriores. Harada e colaboradores (126) sugerem que diferenças observadas entre o padrão de enchimento do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito durante a vida fetal podem refletir diferenças no desenvolvimento das propriedades diastólicas de ambos os ventrículos. Além de modificações nas condições intrínsecas do miocárdio ventricular, seria necessário avaliar alterações na pré e na pós carga. Modificações no retorno venoso, alterando o fluxo através do forame oval poderiam justificar comportamentos distintos da velocidade de fluxo através das valvas atrioventriculares direita e esquerda. O enchimento diastólico dos ventrículos é uma seqüência complexa de muitos eventos relacionados, os

quais dificilmente podem ser estudados e medidos no coração intacto, especialmente durante a vida intra-uterina.

A relação E/A manteve-se menor do que 1 durante o período analisado, tanto para o fluxo mitral quanto para o fluxo tricúspide. Esse achado está de acordo as observações previamente descritas na literatura.

A velocidade de fluxo através das valvas aórtica e pulmonar apresentou um aumento significativo com a idade gestacional. Essa correlação já tinha sido estabelecida em fases mais avançadas da vida intra-uterina (124) ou em estudos que utilizaram transdutor intravaginal (115). O registro da velocidade de fluxo nas vias de saída de ambos os ventrículos é fundamental para o diagnóstico e acompanhamento pré-natal de lesões obstrutivas que poderão, no futuro, apresentar alternativas concretas de terapêutica intra-útero (1,223). A estenose aórtica e a estenose pulmonar são patologias classificadas como ativas e progressivas (10,217,218). Podem evoluir para atresia valvar completa, levando ao crescimento inadequado do ventrículo correspondente (25). Exigem exames seriados e padrões de normalidade estabelecidos para avaliação evolutiva adequada.

Existem na literatura muitos relatos de alterações do fluxo cardíaco de fetos em situações patológicas (129-133,173,224-226) Os avanços tecnológicos e a pressão dos perinatologistas tem nos conduzido a diagnósticos cada vez mais precoces. Torna-se importante definir os padrões de normalidade das curvas de velocidade de fluxo cardíaco a partir do final do

terceiro trimestre de gestação e ampliar assim o nosso conhecimento sobre a circulação fetal e a fisiologia cardíaca do feto nesse período.

A análise de fluxos cardíacos em fases precoces da gestação é factível através da ecocardiografia transabdominal e pode contribuir de forma importante para a detecção e seguimento de anormalidades cardíacas, e proporcionar substratos para o estabelecimento de condutas terapêuticas. Achados inconclusivos sobre a evolução do comportamento dos fluxos de enchimento ventricular apontam para a necessidade de novos estudos, incluindo avaliações por metanálise.

5 MOBILIDADE DO *SEPTUM PRIMUM*: UMA ALTERNATIVA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM FETOS COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

5.1 INTRODUÇÃO

Estudos da função diastólica do feto ao longo da gestação têm mostrado resultados controversos (118,120,122-126,128,227). Apesar das limitações de um método não invasivo e das dificuldades técnicas próprias à condição intra-uterina, os índices usuais para avaliar função diastólica através da Doppler-ecocardiografia têm sido empregados para estudar o enchimento ventricular em fetos com potenciais alterações da fisiologia cardiovascular(129-133).

A miocardiopatia hipertrófica é uma entidade bem documentada em filhos de mães diabéticas(151-153,155,157,160,168,170). Esses recém-nascidos podem apresentar alterações do enchimento ventricular e insuficiência cardíaca congestiva. Na última década, a função diastólica desses pacientes durante a vida fetal tem sido objeto de algumas publicações.(133,173-177). Apesar disso, as informações sobre alterações dos fluxos intracardíacos do feto na presença de diabetes materno ainda são poucas e, às vezes, contraditórias.

Rizzo e colaboradores (175), estudando o fluxo através das valvas atrioventriculares de 40 fetos de mães diabéticas (FMD) observaram uma significativa diminuição na relação E/A tanto na valva mitral quanto na valva tricúspide, quando comparados com fetos de mães não diabéticas. Atribuíram esses dados à disfunção diastólica do coração dos fetos de mães diabéticas.

Em outro trabalho (174), os mesmos autores compararam fetos de mães diabéticas com fetos de mães não diabéticas através de ecocardiogramas

seriados, estudando as modificações da relação E/A a partir da 20^a semana. Observaram aumento da relação E/A com a progressão da idade gestacional, que ocorreu mais tardiamente nos FMD. Estes dados foram interpretados como retardo no desenvolvimento da função diastólica desses fetos, mais especificamente da complacência ventricular.

Tentando estudar o assunto de uma forma mais abrangente, procuraram também determinar quais os fatores que poderiam influenciar o enchimento ventricular anormal nos FMD (225). A espessura do septo interventricular, a frequência cardíaca e o hematócrito seriam parâmetros a serem considerados na avaliação da função diastólica desses fetos. O hematócrito, quando elevado, aumenta a viscosidade sanguínea e alteraria assim as condições hemodinâmicas, diminuindo a pré-carga por diminuição do retorno venoso.

Weber e colaboradores (173) também estudaram comparativamente o enchimento diastólico em fetos de mães diabéticas e de mães com curva glicêmica normal e também concluíram que os fetos de mães diabéticas apresentavam retardo de maturação, quanto ao padrão de enchimento diastólico. Ambos os grupos apresentaram modificações ao longo da gestação em relação à primeira fase da diástole (onda E) e estas modificações ocorreram em idade gestacional mais precoce entre os fetos de mães não diabéticas.

Tsyvian e colaboradores (133) compararam as curvas de enchimento ventricular esquerdo de fetos de mães diabéticas dependentes de insulina com fetos de gestações normais e com fetos com retardo de crescimento.

Surpreendentemente, nesse estudo, a relação E/A do fluxo mitral dos fetos normais foi igual a 1, o que contraria todos os trabalhos anteriores sobre o assunto. Apesar disso, os autores concluem que há um retardo no enchimento ventricular esquerdo em fetos de mães diabéticas insulino-dependentes que pode refletir alterações no relaxamento miocárdico e, possivelmente, uma redução no enchimento ventricular passivo, como resultado de alterações metabólicas intra-útero.

Mais recentemente, Macklon e colaboradores (228) estudaram comparativamente FMD e fetos de mães não diabéticas e não observaram diferenças nos índices de função diastólica entre os dois grupos.

As alterações funcionais que ocorrem nos corações desses fetos permanecem duvidosas como, de resto, são controvertidos os resultados sobre medidas de fluxo de enchimento ventricular em fetos de gestantes com glicemia normal. Novos estudos se fazem necessários e justificam a busca de índices alternativos que permitam avaliar a função diastólica fetal de forma fácil e reprodutível.

Em trabalho anterior (34) estudamos a mobilidade do *septum primum* durante a vida intra-uterina. Observações prévias em FMD indicam que a mobilidade da membrana do forame oval para o interior do átrio esquerdo está reduzida em fetos com hipertrofia septal (HS), sugerindo que a mobilidade do *septum primum* possa estar relacionada a alterações de enchimento ventricular (210). Foi, assim, considerada a possibilidade da redundância do *septum*

primum representar um índice de fácil mensuração relacionado à função diastólica fetal.

Os objetivos do presente trabalho são:

1. Estudar comparativamente a mobilidade do *septum primum* em fetos de mães diabéticas com hipertrofia do septo interventricular, em fetos de mães diabéticas com septo interventricular normal e em fetos de mães com glicemia normal, para testar a hipótese de que o índice de redundância é menor em fetos com hipertrofia septal do que em fetos sem hipertrofia septal.

2. Estudar comparativamente a mobilidade do *septum primum* e a velocidade de fluxo através das valvas mitral e tricúspide em fetos de mães diabéticas com hipertrofia do septo interventricular, em fetos de mães diabéticas com septo interventricular normal e em fetos de mães com glicemia normal, para estabelecer a correlação entre o índice de redundância do *septum primum* e os índices de função diastólica obtidos pela análise dos fluxos atrioventriculares.

5.2 PACIENTES E MÉTODOS

Setenta e nove gestantes avaliadas na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia entre maio de 1997 e fevereiro de 2000 participaram desse estudo. Cinquenta e três gestantes eram diabéticas em acompanhamento pré-natal em serviços da rede pública da grande de Porto Alegre e haviam sido encaminhadas para ecocardiografia fetal de rotina por seus obstetras. Trinta e sete tinham diagnóstico de diabetes gestacional, de acordo com os preceitos propostos por O'Sullivan e Mahan (229). Dezesesseis pacientes tinham o diagnóstico de diabetes mellitus prévio à gestação. Vinte e seis gestantes tinham sido consideradas como tendo metabolismo da glicose normal, de acordo com os critérios adotados nas unidades do Sistema Único de Saúde (28) e tinham outras indicações para ecocardiografia fetal. Todas as gestantes apresentavam feto único. A idade gestacional foi determinada a partir da data da última menstruação e confirmada durante o exame ecográfico através dos métodos habituais (206,207). Cada feto foi examinado apenas uma vez. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital e todas as gestantes assinaram um consentimento informado.

O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo marca Advanced Technology Laboratories (ATL), modelo Ultramark 9 Digital Plus, com um transdutor curvo de 3,5 MHz e um transdutor "phased array" de 5 MHz e um ecocardiógrafo Acuson modelo 128 XP-10, equipado com transdutores de 4 e 5 MHz. Ambos os aparelhos tinham capacidade de produzir imagens

bidimensionais e por modo M, Doppler e mapeamento a cores. Os exames ecocardiográficos fetais foram abrangentes, seguindo a abordagem seqüencial segmentar (208). Iniciou-se na região umbilical materna, procurando como referenciais anatômicos a espinha dorsal, o fígado e o *septum primum* fetais. Fez-se, então, a determinação do *situs* atrial, da posição do coração no tórax, do tipo e modo das conexões atrioventricular e ventrículo-arterial, do arco aórtico e de eventuais defeitos associados. Os fetos foram incluídos no estudo quando as imagens obtidas foram consideradas de qualidade adequada e afastaram outra anomalia cardíaca além da hipertrofia septal.

A análise de fluxos utilizou Doppler pulsado e mapeamento a cores. As curvas correspondentes ao fluxo através das valvas atrioventriculares foram obtidas a partir de um corte de 4-câmaras. A amostra volume foi colocada em posição imediatamente distal aos folhetos valvares, no interior dos ventrículos. Para obter as velocidades máximas, somente foram incluídos no estudo os fetos nos quais foi possível alinhar o feixe de ultra-som e a direção do fluxo sangüíneo de forma paralela ou formando um ângulo inferior a 20° . As velocidades máximas foram medidas usando o ponto mais denso do registro espectral. Foram registrados sempre três batimentos consecutivos na ausência de movimentos respiratórios fetais. As variáveis medidas foram o pico da onda A e o pico da onda E em cm/s, correspondentes ao fluxo mitral e tricúspide. Para cada variável foi obtida a média dos três batimentos registrados. A relação E/A foi calculada para cada batimento.

A medida da espessura do septo interventricular em centímetros foi feita ao modo M, no fim da diástole, com o cursor dirigido de forma perpendicular a

essa estrutura em posição imediatamente distal aos folhetos das valvas atrioventriculares. Foram realizadas 3 medidas em pontos vizinhos para estabelecer-se a média aritmética. O valor obtido para espessura septal para cada feto foi cotejado com nomograma estabelecido para um intervalo de confiança de 95% (210). Conforme essa confrontação, e considerando a presença ou não de diabetes materno, os fetos foram divididos em 3 grupos:

Grupo 1: FMD com HS (n= 22).

Grupo 2: FMD sem HS (n= 31).

Grupo 3: fetos de mães não diabéticas com ecocardiograma normal (n=26).

A mobilidade do *septum primum* foi avaliada através da medida do índice de redundância da membrana do forame oval, conforme descrito previamente e ilustrado na página 66 (34). Obtida uma projeção de quatro câmaras foram realizadas as seguintes medidas: A: máxima excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo durante a diástole atrial. B: máximo diâmetro diastólico do átrio esquerdo. A razão entre A e B foi chamada de índice de redundância (IR). Os valores obtidos para A e B foram expressos em centímetros. As medidas foram realizada 3 vezes para se utilizar a média das mesmas.

Todos os ecocardiogramas fetais foram gravados em fitas magnéticas.

Os resultados foram expressos em média \pm 1 desvio padrão.

A análise estatística utilizou a análise da variância (ANOVA) para comparar as variáveis nos 3 grupos. Posteriormente foi empregado o teste de Tukey para análise de comparações múltiplas. Foi realizada análise de covariância para identificar possíveis vieses de confusão.

Foi utilizada a correlação de Pearson para determinar a associação entre as variáveis estudadas por avaliação Doppler-ecocardiográfica.

O nível discriminativo de significância estatística convencionalizado foi de 0,05.

5.3 RESULTADOS

As características dos 3 grupos estão indicadas na tabela 5.1.

A medida do septo interventricular foi de $0,48 \pm 0,11$ cm nos fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal (grupo 1), $0,28 \pm 0,05$ nos fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal (grupo 2) e $0,29 \pm 0,05$ cm nos controles (grupo 3). Não houve diferença significativa entre os grupos 2 e 3.

Tabela 5.1. Características dos grupos estudados

	Grupo 1: FMD c/ HS (n=22)	Grupo 2: FMD s/ HS (n=31)	Grupo 3: Normais (n=26)
SIV	$0,48 \pm 0,11^*$	$0,28 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,05$
IG (semanas)	$31,4 \pm 4,2$	$29,4 \pm 4,1$	$29,7 \pm 4,2$
IM (anos)	$33,4 \pm 6,3^{**}$	$31,5 \pm 6,8$	$28,0 \pm 6,9$
FC feto (bpm)	144 ± 9	140 ± 11	138 ± 8

FMD = fetos de mães diabéticas; HS = hipertrofia septal; SIV = septo interventricular; IG = idade gestacional; IM = idade materna; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto

* $p < 0,001$ para comparações com o grupo 2 e 3

** $p = 0,03$ para comparações com o grupo 3 (normais)

Não houve diferença significativa entre os 3 grupos quanto à idade gestacional no momento da realização do ecocardiograma. A idade gestacional no grupo 1 variou de 23 a 37 semanas, média de $31,4 \pm 4,2$, no grupo 2 de 21 a 36 semanas, média de $29,4 \pm 4,1$ e no grupo 3 de 21 a 36 semanas, média de $29,7 \pm 4,2$.

Houve diferença significativa quanto à idade materna entre o grupo de mães diabéticas cujos fetos apresentavam hipertrofia septal (grupo 1:

33,4±6,3) e o grupo de mães não diabéticas (grupo 3: 28,0± 6,9) (Tabela 5.1). A idade materna no grupo 1 variou de 23 a 44 anos e no grupo controle (grupo 3) de 16 a 41. Não houve diferença significativa entre a idade materna do grupo de mães diabéticas cujos fetos apresentavam septo interventricular normal (grupo 2: 31,5±6,8) e os demais grupos estudados. A idade materna nesse grupo variou de 17 a 44 anos.

Não houve diferença significativa entre os 3 grupos quanto à frequência cardíaca. A Tabela 5.2 mostra os valores obtidos para os parâmetros avaliados por Doppler-ecocardiografia (IR e índices de função diastólica) nos 3 grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para nenhum desses parâmetros. Observa-se uma tendência para IR menor no grupo 1 (0,42±0,11), intermediário no grupo 2 (0,45±0,10) e maior no grupo 3 (0,48±0,11) (Figura 5.1).

Tabela 5.2. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas.

Parâmetros Doppler ecocardiográficos	Grupo 1 FMD c/ HS (n=22)	Grupo 2 FMD s/ HS (n=31)	Grupo 3 Normais (n=26)
IR	0,42±0,11	0,45±0,10	0,48±0,11
Onda E mitral (cm/s)	30,54±4,73	30,45±5,8	29,03±6,13
Onda A mitral (cm/s)	42,46±6,90	43,05±6,55	41,74±7,16
E/A mitral	0,73±0,09	0,71±0,10	0,70±0,11
Onda E tricúspide(cm/s)	32,45±9,58	35,32±8,42	34,49±7,47
Onda A tricúspide(cm/s)	48,91±15,20	48,78±8,73	47,42±9,60
E/A tricúspide	0,67±0,10	0,72±0,11	0,73±0,08

FMD= fetos de mães diabéticas; HS= hipertrofia septal; IR= índice de redundância

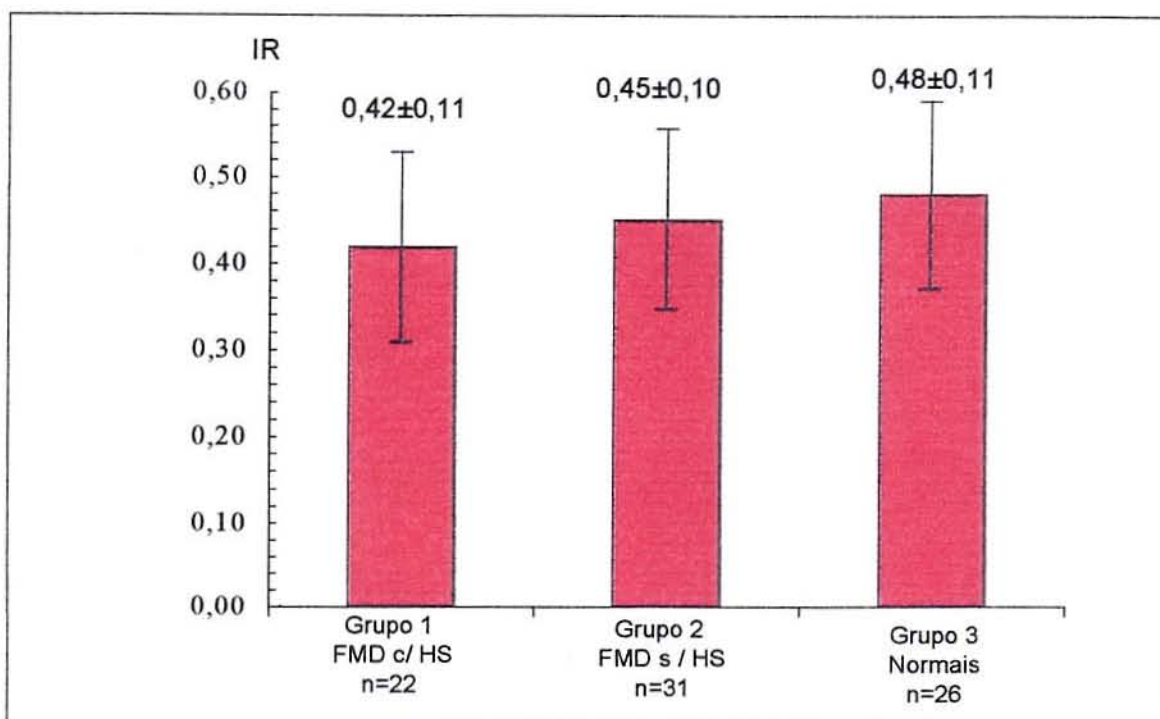


Figura 5.1. Comparação entre o IR de FMD com HS (grupo 1), FMD sem HS (grupo 2) e fetos normais (grupo 3). IR= índice de redundância; FMD= fetos de mães diabéticas; HS; hipertrofia septal.

Posteriormente, os 3 grupos foram subdivididos conforme o período gestacional em 2 subgrupos. O primeiro subgrupo compreendeu fetos com até 32 semanas inclusive (Tabela 5.3) e o segundo, fetos com mais de 32 semanas de idade gestacional (Tabela 5.4).

Tabela 5.3. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas, com idade gestacional entre 21 e 32 semanas.

Parâmetros Doppler ecocardiográficos	Grupo 1: FMD c/ HS(n=12)	Grupo 2: FMD s/ HS(n=23)	Grupo 3: Normais (n=18)
IR	0,46±0,10	0,42±0,09	0,47±0,10
Onda E mitral (cm/s)	29,61±2,95	30,60±6,31	28,02±5,82
Onda A mitral (cm/s)	42,03±7,13	43,34±6,62	41,22±7,12
E/A mitral	0,72±0,08	0,71±0,10	0,68±0,11
Onda E tricúspide(cm/s)	32,96±8,97	34,63±8,69	32,44±6,08
Onda A tricúspide(cm/s)	47,48±11,44	48,54±9,10	44,72±8,88
E/A tricúspide	0,70±0,10	0,71±0,11	0,73±0,08

FMD= fetos de mães diabéticas; HS= hipertrofia septal; IR= índice de redundância

Não houve diferença significativa quanto aos parâmetros estudados em fetos com idade gestacional até 32 semanas (Tabela 5.3). Em fetos com idade gestacional superior a 32 semanas o IR foi significativamente menor no grupo 1 do que nos demais grupos ($p=0,01$) (Tabela 5.4) (Figura 5.2). Neste grupo, não houve diferença significativa quanto à velocidade da onda E mitral, velocidade da onda A mitral, relação E/A mitral, velocidade da onda E tricúspide e velocidade da onda A tricúspide, para comparações feitas entre os 3 grupos (Tabela 5.4).

Tabela 5.4. Parâmetros Doppler-ecocardiográficos em FMD com HS, em FMD com SIV normal e em fetos de mães não diabéticas, entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.

Parâmetros Doppler ecocardiográficos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	FMD c/ HS (n=10)	FMD s/ HS (n=8)	Normais (n=8)
IR	0,36±0,09 *	0,51±0,09	0,49±0,12
Onda E mitral (cm/s)	31,66±6,25	29,99±4,34	31,30±6,57
Onda A mitral (cm/s)	42,96±6,97	42,25±6,71	42,91±7,58
E/A mitral	0,74±0,09	0,72±0,11	0,73±0,10
Onda E tricúspide (cm/s)	31,85±10,72	37,28±7,79	39,10±8,64
Onda A tricúspide (cm/s)	50,63±19,31	49,46±8,16	53,49±8,75
E/A tricúspide	0,64±0,11**	0,75±0,08	0,73±0,07

FMD= fetos de mães diabéticas; HS= hipertrofia septal; SIV= septo interventricular; IR= índice de redundância.

* p = 0,01 para comparações com o grupo 2; p = 0,03 para comparações com o grupo 3.

**p = 0,03. para comparações com o grupo 2.

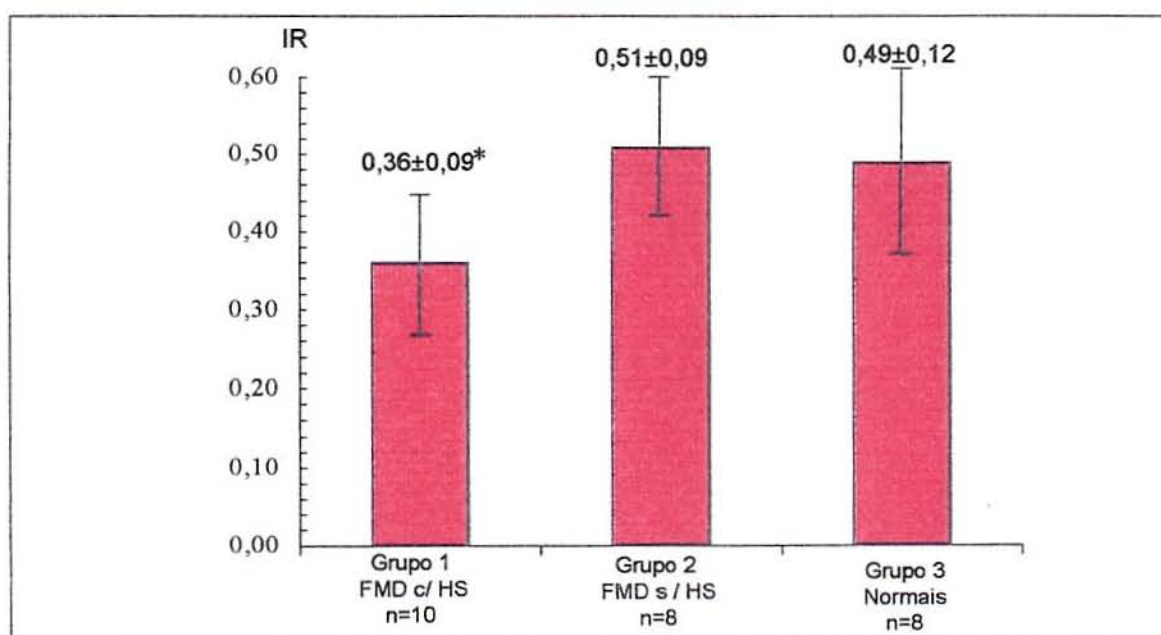


Figura 5.2. Comparação entre o IR de FMD com HS (grupo 1), FMD sem HS (grupo 2) e fetos normais (grupo 3), entre 33 e 37 semanas de idade gestacional. IR= índice de redundância; FMD= fetos de mães diabéticas; HS; hipertrofia septal.

* p = 0,01 para comparações com o grupo 2; p = 0,03 para comparações com o grupo 3.

Houve diferença significativa entre a relação E/A da valva tricúspide do grupo 1 e do grupo 2, sendo menor no grupo 1 do que no grupo 2 ($p=0,03$).

A análise de covariância para controlar a idade materna mostrou que as diferenças observadas entre os grupos, para IR e para a relação E/A da valva tricúspide permaneceram significativas.

A associação entre espessura septal, IR e índices de função diastólica em FMD com HS foi estudada a partir de 33 semanas de idade gestacional.

Os índices de correlação entre espessura do SIV, IR e parâmetros de função diastólica estão indicados na Tabela 5. Houve uma correlação negativa significativa ($r= -0,7$; $p=0,03$) entre espessura do SIV e IR. Não houve correlação significativa entre a espessura do SIV e as velocidades de fluxo mitral e tricúspide. O gráfico de correlação entre espessura do SIV e IR está demonstrado na Figura 5.3.

Tabela 5.5. Coeficientes de correlação (r) entre espessura do SIV, IR e parâmetros de função diastólica em FMD c/ HS entre 33 e 37 semanas de idade gestacional.

	IR	E mitral	A mitral	E/A mitral	E tricúspide	A tricúspide	E/A tricúspide
SIV	-0,7*	0,3	0,4	-0,2	0,4	0,6	0,3

SIV= septo interventricular; IR= índice de redundância; FMD= fetos de mães diabéticas; HS=hipertrofia septal; r = índice de correlação; p = significância estatística; NS= não significativo.
* $p= 0,03$

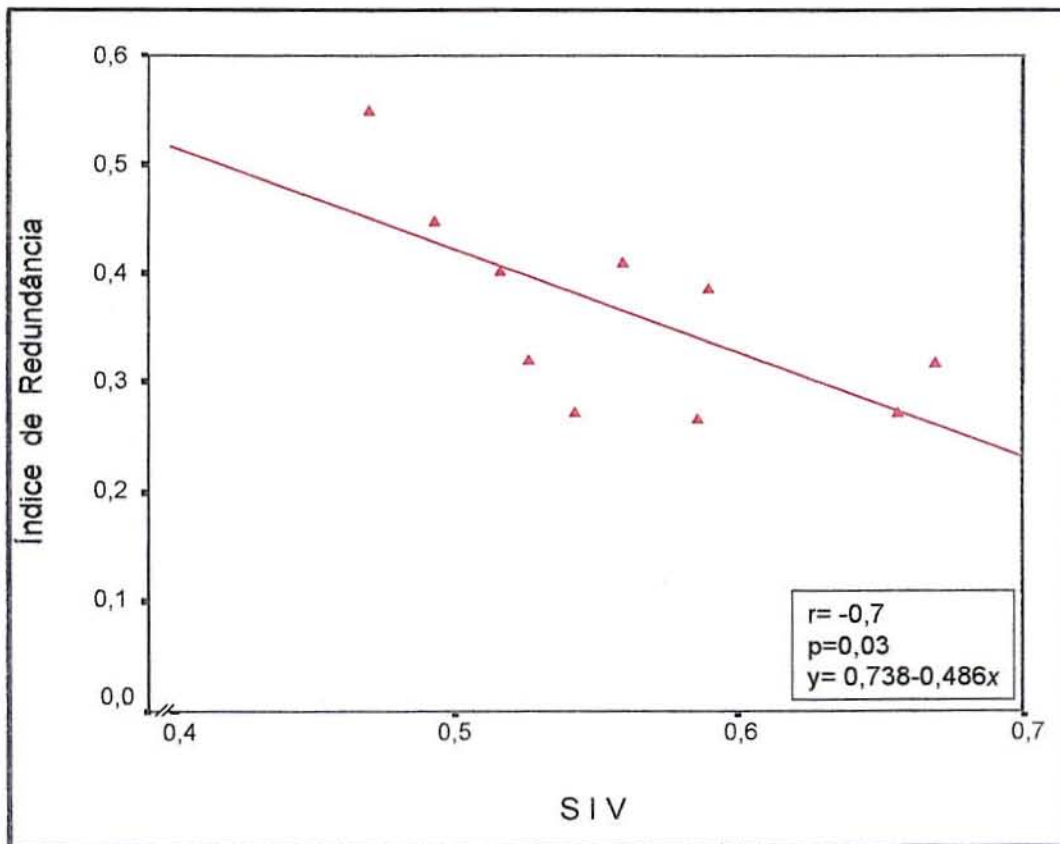


Figura 5.3. Correlação entre o IR e a espessura do SIV em FMD com HS entre 33 e 37 semanas de idade gestacional. IR= índice de redundância; FMD= fetos de mães diabéticas; HS; hipertrofia septal.

5.4 DISCUSSÃO

Filhos de mães diabéticas apresentam risco conhecido de desenvolverem miocardiopatia hipertrófica, mesmo com controle metabólico materno adequado (168,170). A manifestação da miocardiopatia hipertrófica no recém-nascido pode variar desde um achado ecocardiográfico ocasional até um quadro de insuficiência cardíaca severa. A gravidade do quadro estaria relacionada ao controle do diabetes (171).

As alterações microscópicas do miocárdio hipertrófico dos filhos de mães diabéticas incluem, além de hipertrofia e hiperplasia, uma desorganização do padrão normal das miofibrilas, semelhante àquele encontrado na forma familiar da miocardiopatia hipertrófica.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica estão relacionados, primariamente, à dificuldade de enchimento ventricular e, portanto, à disfunção diastólica. Estas anormalidades no enchimento ventricular ocorrem por alterações no relaxamento e na complacência.

Embora existam na literatura vários estudos sobre função diastólica em fetos normais (118-120,132,227,230) e em fetos portadores de miocardiopatia hipertrófica (173,175,225,228), não temos conhecimento de nenhum trabalho

que avalie função diastólica em fetos de mães diabéticas comparando grupos com e sem hipertrofia septal.

Os registros de fluxos cardíacos no feto apresentam dificuldades inerentes à condição fetal. A análise dos fluxos venosos é particularmente importante quando as alterações do fluxo atrioventricular assumem o padrão pseudo-normal. A obtenção desses dados no período pré-natal pode demandar um tempo de exame muito prolongado e exigir a repetição do estudo em várias ocasiões, até que se consiga uma posição adequada do feto e um bom alinhamento do cursor. Por outro lado, os estudos que analisam fluxos de via de entrada em fetos normais ou com algum tipo de patologia, são ainda controversos. No presente trabalho foi estudada a borda do *septum primum*, estrutura pouco afetada pela posição do feto. O comportamento desta estrutura, durante o ciclo cardíaco, foi comparado aos índices habituais de avaliação de função diastólica.

Entre os parâmetros usualmente utilizados para avaliar fluxos de via de entrada estão o pico da onda E, o pico da onda A, a relação E/A e a integral de velocidade de fluxo. Segundo Weber e colaboradores (120) a integral de velocidade de fluxo seria mais representativa da dinâmica diastólica por melhor refletir as relações volume/pressão. Revisando na literatura trabalhos que estudaram função diastólica do feto, não observamos vantagem objetiva definida em utilizar a integral de velocidade de fluxo no lugar de pico de velocidade (115,117,118,120,122,129,132). Tanto os estudos clássicos (45,50,58,70) como os mais recentes (136,231) que avaliam fluxo de enchimento ventricular no adulto utilizam os picos de velocidade da onda E e

da onda A. A relação E/A seria um parâmetro mais acurado do que as velocidades máximas individuais porque seria um valor independente do ângulo formado entre o feixe do ultra-som e o fluxo atrioventricular (121), sendo particularmente indicado no período intra-uterino.

Os poucos estudos de função diastólica em fetos com miocardiopatia hipertrófica têm utilizado os índices Doppler-ecocardiográficos habitualmente empregados na vida pós-natal para análise dos fluxos mitral e tricúspide. No entanto, estudos realizados em pacientes adultos mostraram que esses parâmetros não são adequados para avaliar função diastólica em miocardiopatia hipertrófica. Nishimura e colaboradores (136) demonstraram que o Doppler da curva de velocidade transmitral não avalia a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo nessa patologia. Novos parâmetros devem ser estabelecidos para estudar relaxamento e complacência de forma não invasiva nesses pacientes.

No presente trabalho, foi avaliada a mobilidade do *septum primum*, uma estrutura muito característica do coração do feto e facilmente identificável durante o estudo ecocardiográfico. Levantamos a hipótese de que a mobilidade do *septum primum* estaria reduzida na presença de hipertrofia septal por complacência diminuída e relaxamento alterado, ambos presentes na miocardiopatia hipertrófica. Um aumento na pressão de enchimento ventricular provocaria uma elevação na pressão média dos átrios, com tendência a igualar as pressões nos dois átrios ao longo do ciclo cardíaco e a reduzir a excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo. A menor distensibilidade do miocárdio ventricular provocaria menor mobilidade na membrana do forame

oval. Os resultados obtidos confirmam nossa hipótese, ao demonstrar que, após as 32 semanas de gestação, os fetos com hipertrofia septal tem menor mobilidade do *septum primum* no interior do átrio esquerdo, quando comparados com fetos de mães diabéticas sem hipertrofia septal e com fetos normais.

A ausência de correlação entre o índice de redundância e as velocidades de fluxo através das valvas mitral e tricúspide apenas reforçam a alternativa de usar a mobilidade do *septum primum* para avaliar a função diastólica desses fetos, uma vez que os índices tradicionais têm se mostrados inadequados nessa cardiopatia. Estudando a função diastólica de adultos portadores de miocardiopatia hipertrófica, Briguori e colaboradores (137) concluíram que o ecograma modo M do átrio esquerdo fornece uma avaliação mais adequada da função diastólica do ventrículo esquerdo nestes pacientes do que as medidas Doppler-ecocardiográficas do fluxo mitral. A mobilidade do *septum primum* do feto poderia representar um parâmetro correspondente ao ecograma atrial do adulto.

O padrão de normalidade da espessura do septo interventricular do feto foi estabelecido, inicialmente, na literatura, através do modo M (189,195). Em nível local, a padronização da medida ecocardiográfica da espessura normal foi determinada por Zielinsky e colaboradores (220). Tan e colaboradores (209) estabeleceram padrões de normalidade das estruturas cardíacas fetais utilizando imagens bidimensionais. Em recente estudo, ampliamos a faixa etária dos nomogramas anteriormente determinados por Tan (210). Obtivemos um gráfico para medidas normais do septo interventricular, através de

ecocardiografia bidimensional, que é praticamente superponível àquele determinado por Zielinsky (Figura 3.14). Para diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica, no presente estudo, utilizamos como referência de normalidade o nomograma por nós estabelecido com imagens bidimensionais. O mesmo apresenta intervalos de confiança mais estreitos do que aquele determinado a partir de dados locais, em função do maior número de casos, e é, portanto, mais sensível para classificar os fetos de mães diabéticas no grupo 1 ou no grupo 2. Embora a metodologia utilizada não seja a mesma, estudos prévios já haviam demonstrado adequada correlação entre as dimensões cardíacas fetais obtidas por ecocardiografia bidimensional e por modo M (209).

A diferença significativa entre a espessura do septo interventricular do grupo 1 e dos demais grupos se justifica pelos próprios critérios metodológicos usados para identificar os 3 grupos. No entanto, chama a atenção que, nos grupos nos quais o SIV está dentro dos limites normais (grupos 2 e 3), o desvio padrão é muito menor do que entre os fetos com HS, porque alguns FMD apresentaram HS muito importante (Tabela 5.1).

A diferença significativa quanto à idade materna entre o grupo de mães diabéticas cujos fetos apresentavam hipertrofia septal e o grupo de mães não diabéticas (Tabela 5.1) pode ser explicado pelo fato do diabetes ser mais prevalente em gestantes de faixa etária mais avançada (232). A presença de hipertrofia septal seria manifestação de diabetes materno em fase mais adiantada e de mais difícil controle metabólico. Quando essa variável foi controlada estatisticamente, persistiu a diferença significativa observada para o índice de redundância em fetos com idade gestacional superior a 32 semanas.

A diferença observada após de 32 semanas de idade gestacional entre a relação E/A da valva tricúspide do grupo 1 e do grupo 2 não deve ser valorizada, uma vez que não houve diferença significativa entre cada um desses grupos isoladamente e o grupo controle (grupo 3) (Tabela 5.4). Trata-se, provavelmente, de um erro tipo alfa em um teste para comparações múltiplas.

Quando comparamos o índice de redundância do *septum primum* nos 3 grupos, sem estratificação para a idade gestacional, observamos que ele foi maior no grupo de fetos de mães não diabéticas (0,48), apresentando valor intermediário no grupo de FMD sem HS (0,45) e menor nos FMD com HS (0,42) (Figura 5.1). Embora essa diferença não tenha sido significativa, ela pode ser um indicativo do comportamento do *septum primum* em estágio precoce de patologia miocárdica nesses fetos, com alterações apenas funcionais nesta fase. Poderia o IR apresentar valor preditivo para miocardiopatia em FMD no final da gestação? Poderia o IR ter valor preditivo para insuficiência cardíaca nos recém-nascidos de mães diabéticas? São hipóteses que devem ser testadas em estudos de coorte.

Esses dados estão de acordo com a correlação verificada entre o IR e a espessura do SIV em FMD com HS após 32 semanas (Figura 5.3). A miocardiopatia hipertrófica é uma doença que se manifesta no final da gestação em fetos de mães diabéticas. Nesse fetos houve uma correlação negativa significativa entre a espessura do septo interventricular e o índice de redundância. A disfunção diastólica que na miocardiopatia hipertrófica pós-natal é responsável pelo aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência

cardíaca, poderia justificar no feto a mobilidade reduzida da membrana do forame oval. Quanto mais hipertrófico o septo interventricular, maior a restrição ao enchimento ventricular e menor a excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo ao longo do ciclo cardíaco. Estes dados sugerem novos estudos que incluam avaliação do fluxo através do forame oval nesses fetos.

O presente trabalho permite concluir que a mobilidade do *septum primum* está reduzida em FMD com miocardiopatia hipertrófica após a 32^a de gestação e que há uma correlação inversa entre o IR e a espessura do SIV nestes fetos. Este índice não mostrou correlação com as curvas de velocidade de fluxo atrioventricular. A análise dos fluxos atrioventriculares indica que esses parâmetros não são adequados para estudar comparativamente a função diastólica de fetos com miocardiopatia hipertrófica e de fetos com espessura septal normal.

6 DISCUSSÃO

A incidência de cardiopatias congênitas na população em geral é de 8 a 10 em cada 1000 nascimentos (233-237). Esses dados não levam em consideração os abortos e os natimortos. Muitas doenças cardíacas e anomalias associadas (como outras malformações extracardíacas e alterações cromossômicas) podem resultar em morte fetal. A incidência de anomalias congênitas do coração em natimortos é cerca de 10 vezes maior do que entre os nascidos vivos (238). A importância desses fatos torna-se tanto maior quanto mais avança a medicina fetal, propiciando o diagnóstico e, algumas vezes, o tratamento intra-útero.

Há controvérsias sobre a relação custo-efetividade do uso da ecocardiografia fetal como parte do rastreamento pré-natal de rotina em todas as gestações. Allan (214) atribui essa discussão, em parte, à ambivalência que existe entre os médicos sobre as vantagens de detectar malformações fetais em fases precoces da gestação e, em parte, à variável sensibilidade do exame obstétrico de rotina para diagnóstico de anomalias cardíacas. É possível aumentar a sensibilidade do método através de treinamento e motivação do ecografista obstétrico. As cardiopatias mais complexas, com maior probabilidade de necessitar atendimento neonatal precoce, são justamente as

que provocam alterações mais grosseiras e podem mais facilmente ser detectadas (239,240)

O diagnóstico de anomalias fetais levanta a sempre polêmica questão da interrupção da gestação. Mesmo em países em que isto pode significar uma opção legal para a mãe (241), persistem grandes discussões em torno dos aspectos éticos (242-246). Independente das alternativas posteriores, é inegável que todos os pais desejam saber se o seu bebê apresenta algum tipo de problema, apesar da ansiedade e do sofrimento que isto pode significar.

Dois aspectos devem ser considerados de forma diversa quanto à realização de ecocardiogramas fetais: a investigação assistencial e a investigação acadêmica. Do ponto de vista assistencial, cabe ao obstetra o exame de triagem inicial. À medida que o estudo ultra-sonográfico é incorporado à avaliação obstétrica, é fundamental que o ecografista aproveite ao máximo a oportunidade que lhe é oferecida de observar o coração do feto em tempo real, explorando todas as possibilidades que o exame proporciona e esgotando todos os seus recursos. Se essa primeira etapa fosse cumprida, exames seriados, realizados por ecocardiografista pediátrico, seriam reservados a fetos com suspeita obstétrica de cardiopatia estrutural ou funcional e a outros grupos considerados de risco. Estudos recentes confirmam que o diagnóstico pré-natal de determinadas cardiopatias congênitas reduz a morbidade e a mortalidade perinatal, modificando o prognóstico e a qualidade de vida dessas crianças(240,247,248). As intervenções intra-útero constituem alternativas concretas, mudando a história natural de algumas condições.

Do ponto de vista de investigação acadêmica, a ecocardiografia fetal oferece um campo muito amplo e ainda pouco explorado. Por se tratar de uma fase da vida excepcionalmente dinâmica, os exames freqüentes a partir de uma idade precoce adquirem grande significado. A documentação dos eventos que se sucedem rapidamente, podem fornecer elementos para estudo do desenvolvimento normal e anormal do coração humano.

O presente trabalho estudou fetos em diferentes idades gestacionais, avaliando aspectos morfológicos e funcionais do coração fetal. Os resultados obtidos reforçam a importância da ecocardiografia fetal em diferentes fases da gestação e reiteram o conceito de que, diante da suspeita de doença cardíaca, o acompanhamento deve ser dinâmico e seqüencial ao longo da vida intra-uterina.

O conceito de que um defeito cardíaco poderia apresentar modificações após o período embrionário pareceu inicialmente surpreendente mas evidências ecocardiográficas mostraram que as cardiopatias congênitas intra-útero podem ser ativas e progressivas, transformando-se em cardiopatia diversa da que foi inicialmente detectada (13). As lesões obstrutivas das vias de saída de ambos os ventrículos são exemplos clássicos de progressão intra-útero. Estenose pulmonar aparentemente leve no início do segundo trimestre pode evoluir para estenose pulmonar crítica ou atresia pulmonar com hipoplasia do ventrículo direito. De forma similar, a estenose aórtica também pode ser progressiva. Hipoplasia do arco aórtico e das artérias pulmonares fazem parte do espectro de lesões obstrutivas dos ventrículos. Um dos mecanismos fisiopatológicos propostos para o estabelecimento dessas lesões

é a redução de fluxo através das estruturas atingidas que vão progressivamente se transformando em lesões mais graves, mais obstrutivas e cada vez mais hipoplásicas. A fibroelastose endocárdica é outra patologia que pode se apresentar em qualquer estágio da vida intra-uterina. Discute-se se a fibroelastose endocárdica é uma doença primária ou secundária e infecções virais foram sugeridas como fator etiológico.

Com relação às miocardiopatias, não existem dados disponíveis sobre a história natural desse grupo de doenças durante a vida fetal. Existem algumas séries que relatam miocardiopatia hipertrófica secundária ao diabetes materno mas o curso clínico da doença ainda é pouco estudado. Trata-se de patologia com aparecimento tardio na vida fetal. Sonesson e colaboradores descreveram um caso de hipertrofia miocárdica associada a síndrome de Noonan que se desenvolveu entre 23 e 35 semanas de gestação (249).

A idéia de que há uma estreita vinculação entre forma e função, e que a compreensão desse vínculo é fundamental para o conhecimento da história natural das cardiopatias congênitas foi muito bem examinada e defendida por Somerville, na década de 70 (250). Doenças congênitas do coração constituem um modelo ideal para estudar as inter-relações entre alterações da forma e da função cardíacas. O tempo é fator fundamental nessa relação de dependência que ocorre nos dois sentidos. Uma alteração inicialmente anatômica, com o passar do tempo provocará modificações fisiopatológicas. De maneira análoga, patologias que se manifestam inicialmente como alterações funcionais, acabam por determinar doenças estruturais (251). O tempo adquire uma conotação muito particular quando o paciente em observação é o feto e salienta o

significado e a importância de exames ecocardiográficos sucessivos ao longo da gestação.

A parte inicial dessa tese se constituiu de estudos ecocardiográficos fetais em fases consideradas muito precoces da gestação (a partir da 12ª semana). A idéia inicial desse trabalho foi complementar trabalho anterior desenvolvido por Tan e colaboradores (209) que avaliou dimensões do coração do feto a partir da 18ª semana de idade gestacional, abrangendo assim todo o período gestacional passível de ser estudado por ecografia através do abdome materno. Existe, atualmente, progressivo interesse sobre o crescimento miocárdico intra-uterino(252). Fatores mecânicos podem influenciar o desenvolvimento das câmaras ventriculares e mecanismos hormonais parecem estar envolvidos na proliferação de miócitos. Um importante pré-requisito para adequada aplicação da ecocardiografia fetal tanto na prática clínica quanto na pesquisa do desenvolvimento do coração do feto humano, é o estabelecimento de curvas de crescimento para as diversas estruturas cardiovasculares. É fundamental que se disponha de padrões normais para comparações dos dados obtidos durante os exames de rotina. As curvas de crescimento estabelecidas podem ser um substrato de grande utilidade para o ecografista obstétrico que suspeita de cardiopatia. Da mesma forma, é importante definir critérios de normalidade ao longo da gestação, que possam ser utilizados como referência para posteriores estudos de pesquisa científica.

Na aferição do índice de redundância do *septum primum* em fetos normais entre 14 e 32 semanas de idade gestacional, avaliamos apenas 37 fetos. Os resultados sugerem novos estudos com uma amostra maior, incluindo

idades gestacionais mais tardias e utilizando um delineamento prospectivo. A realização de medidas seriadas de diversas estruturas cardíacas fetais, bem como avaliações sucessivas de aspectos funcionais podem apresentar valor preditivo no desenvolvimento de futuras patologias (253).

Utilizamos os estudos Doppler-ecocardiográficos desses mesmos fetos para determinar o padrão de velocidade de fluxo através das valvas cardíacas nesse período. De acordo com trabalhos anteriormente relatados na literatura, observamos aumento na velocidade de fluxo através das valvas cardíacas ao longo do período estudado. Também registramos aumento na relação E/A, mantendo-se essa relação sempre menor do que a unidade. Sugere-se que observações durante períodos mais longos, abrangendo os dois extremos da gestação nos quais é possível registrar ondas bifásicas através das valvas atrioventriculares, possa mostrar modificações mais significativas nos fluxos intracardíacos.

Tem sido muito discutida a possibilidade de que modificações na velocidade de fluxo através das valvas mitral e tricúspide ao longo da gestação estejam associadas a uma maturação da função diastólica. No entanto, as conclusões são controversas (118) e o uso dos índices habituais para avaliar função diastólica no feto sustenta-se ainda em bases especulativas. Seria possível aplicar ao feto preceitos definidos para pacientes adultos? Estudos biológicos validados em adultos não podem, habitualmente, ser extrapolados para crianças. Sabemos que o paciente pediátrico não pode ser considerado apenas como um adulto em miniatura. As restrições a inferências desse tipo são ainda maiores quando discutimos fisiologia fetal. Parece arriscado

estabelecer raciocínios fundamentados em conhecimentos de fisiologia da circulação pós-natal para explicar fenômenos que ocorrem em presença de um órgão com tantas peculiaridades funcionais quanto a placenta. Existe possibilidade de viés importante na origem de tal raciocínio.

Na última parte do presente trabalho, estudamos a mobilidade do *septum primum* em fetos portadores de miocardiopatia hipertrófica secundária ao diabetes materno. A miocardiopatia hipertrófica é uma patologia que se torna mais evidente no terceiro trimestre. Quando analisamos o índice de redundância do *septum primum* até a 32ª semana de gestação, não registramos diferenças significativas entre os grupos estudados (com e sem hipertrofia septal e em controles). Após esse período, constatamos menor índice de redundância em fetos que apresentavam septo interventricular hipertrófico. É um exemplo de patologia na qual a alteração da forma (hipertrofia do septo interventricular), com o passar do tempo se reflete na função (mobilidade do *septum primum*). O período de algumas semanas, que seria muito curto para estudar a história natural de muitas doenças, pode ser muito significativo para uma doença intra-uterina. Estudos de coorte poderão indicar se o índice de redundância em fase precoce poderá ter valor preditivo para desfechos perinatais.

A morbidade e a mortalidade perinatal em filhos de mães diabéticas foram reduzidas de forma significativa nos últimos 50 anos (254). O controle do diabetes em fases precoces da gestação pode afetar a organogênese. A manutenção da glicemia materna dentro de limites normais em períodos mais tardios influi na composição corporal do feto (macrossomia). Embora o controle

rigoroso do diabetes materno tenha provocado melhora nos índices de mortalidade e morbidade, os resultados ainda são distintos dos observados na população não-diabética.

O presente trabalho não considerou o controle do diabetes materno mas todas as gestantes que fizeram parte do estudo estavam em acompanhamento pré-natal em ambulatórios ou hospitais da rede pública. Também não avaliamos morbi-mortalidade perinatal. Nosso estudo foi orientado no sentido de aumentar o conhecimento sobre a biologia dos fetos de mães diabéticas, mais especificamente sobre o desempenho da função diastólica na presença de miocardiopatia hipertrófica.

Vários estudos em pacientes adultos já demonstraram que os índices de função diastólica medidos através da Doppler-ecocardiografia apresentam alta sensibilidade na avaliação da disfunção diastólica ventricular esquerda. No entanto, a fisiopatologia de diferentes doenças deve ser considerada. A miocardiopatia hipertrófica é uma doença heterogênea e, em trabalhos recentes, a curva de velocidade transmitral avaliada por Doppler convencional não estimou adequadamente a pressão de enchimento (136). Embora o método tenha sido utilizado com sucesso em uma grande variedade de distúrbios cardíacos, o seu emprego foi questionado na patologia em foco e novas alternativas estão sendo tentadas (231).

Briguori e colaboradores (137) sugeriram que registros de modo M da parede do átrio esquerdo podem fornecer uma avaliação não invasiva mais precisa da função diastólica em pacientes portadores de miocardiopatia

hipertrófica do que os parâmetros que utilizam Doppler mitral. Os índices derivados da Doppler-ecocardiografia são dependentes da pré e da pós-carga, o que significa uma limitação importante na avaliação do relaxamento e da complacência. No feto, esta limitação se torna mais marcante porque as condições de volume são muito instáveis em função da fisiologia placentária e da circulação materno-fetal.

A borda do *septum primum* é uma estrutura facilmente identificada à ecocardiografia fetal. Pode proporcionar uma alternativa análoga ao modo M atrial para avaliar o enchimento ventricular, integrando condições características do feto. Assim como a movimentação da parede do átrio esquerdo está vinculada à distensibilidade do ventrículo esquerdo, nós sugerimos que a mobilidade reduzida do *septum primum* esteja associada a uma maior rigidez dos ventrículos. Os átrios, esvaziando-se em cavidades menos distensíveis e, conseqüentemente com maior pressão de enchimento, teriam reduzida a mobilidade de suas paredes, inclusive da borda do *septum primum*.

O índice de redundância do *septum primum* pode representar um novo índice de avaliação da função diastólica do feto que leva em consideração sua anatomia particular e a fisiologia do binômio mãe-feto. Possivelmente seja um parâmetro mais fidedigno do que índices validados para a vida pós-natal. Esse trabalho também sugere novos estudos da função diastólica do feto que avaliem fluxo através do forame oval.

7 CONCLUSÕES

1. Foram estabelecidos nomogramas para as diversas estruturas do coração fetal entre 12 e 32 semanas de gestação.
2. A frequência com que as dimensões das estruturas do coração do feto podem ser medidas com segurança e confiabilidade aumenta de forma muito significativa no período entre 14 e 18 semanas de gestação.
3. É possível determinar o tamanho das cavidades cardíacas, a espessura das paredes ventriculares e a dimensão dos grandes vasos a partir da 16ª semana de gestação na grande maioria dos corações fetais.
4. Foi estabelecido nomograma para o índice de redundância do *septum primum* em fetos com idade gestacional entre 14 e 32 semanas.
5. A velocidade de fluxo através das valvas mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar aumenta durante o período compreendido entre 12 e 18 semanas de gestação.

6. O índice de redundância do *septum primum* é menor em fetos com hipertrofia septal secundária ao diabetes materno com mais de 32 semanas do que em fetos com septo interventricular normal (filhos de mães diabéticas e controles) com a mesma idade gestacional. Existe correlação inversa entre índice de redundância e espessura do septo interventricular em fetos portadores de hipertrofia septal secundária ao diabetes materno após 32 semanas de idade gestacional.

7. Não há correlação entre índice de redundância do *septum primum* e índices de função diastólica obtidos através das velocidades de fluxo atrioventricular, tanto em fetos com hipertrofia septal quanto em fetos com septo interventricular normal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kohl T, Sharland G, Allan L, Gembruch U, Chaoui R, Lopes L, Zielinsky P, Huhta J, Silverman N. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000;85:1230-3.
2. Liddicoat JR, Klein JR, Reddy VM, Klautz RJ, Teitel DF, Hanley FL. Hemodynamic effects of chronic prenatal ventricular pacing for the treatment of complete atrioventricular block. *Circulation* 1997;96:1025-30.
3. Silverman NH, Golbus MS. Echocardiographic techniques for assessing normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:20S-9S.
4. McCurdy Jr CM, Reed KL. Basic technique of fetal echocardiography. *Semin Ultrasound CT MR* 1993;14:267-76.
5. Brook MM, Silverman NH, Villegas M. Cardiac ultrasonography in structural abnormalities and arrhythmias. Recognition and treatment. *West J Med* 1993;159:286-300.
6. Weil SR, Huhta JC. Sonographic differential diagnosis of fetal cardiac abnormalities. *Semin Ultrasound CT MR* 1993;14:298-317.
7. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Izumi S, Owa M, Takao S, Sakakibara H, Nimura Y. Clinical applications of a new type of real-time two-dimensional Doppler flow imaging system. *Am J Cardiol* 1984;54:857-68.
8. DeVore GR, Horenstein J. Simultaneous Doppler recording of the pulmonary artery and vein. *J Ultrasound Med* 1993;12:669-71.
9. Friedman AH, Copel JA, Kleinman CS. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1993;17:76-88.
10. Zielinsky P. Abordagem diagnóstica e terapêutica pré-natal das anormalidades cardíacas fetais. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1992;17:10-25.

11. May DA, Barth RA, Yeager S, Nussbaum-Blask A, Bulas DI. Perinatal and postnatal chest sonography. *Radiol Clin North Am* 1993;31:499-516.
12. Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extend fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 1992;304:671-4.
13. Zielinsky P. Papel da cardiologia fetal na atenção primária pré-natal. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:417-22.
14. Steding G, Seidl W. Contribution to the development of the heart. Part I: normal development. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:386-409.
15. Rudolph AJ. Congenital heart disease of the heart. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc; 1974.
16. Fonollá AJP, Llorca FO. Origin and development of the septum primum. *Acta Anat* 1978;100:250-7.
17. Wenink ACG. Embriology of the heart. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Thynan M, editors. *Paediatric Cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987;4:83-107.
18. Kachalia P, Bowie JD, Adams DB, Carrol BA. In utero sonographic appearance of the atrial septum primum and septum secundum. *J Ultrasound Med* 1991;10:423-6.
19. Wilson AD, Rao PS, Aeschlimann S. Normal fetal foramen flap and transatrial Doppler velocity pattern. *J Am Soc Echo* 1990;3:491-4.
20. Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Early changes in the neonatal circulatory transition. *J Pediatr* 1993;123:625-32.
21. Phillipos EZ, Robertson MA, Still KD. The echocardiographic assessment of the human fetal foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:257-63.
22. Buis-Liem TN, Ottenkamp J, Meerman RH, Verwey R. The concurrence of fetal supraventricular tachycardia and obstruction of the foramen ovale. *Prenat Diagn* 1987;7:425-31.
23. Sahn DJ. Doppler echocardiographic and flow-mapping studies in the human fetus. *Echocardiography* 1989;6:119-23.
24. Naeye RL, Blanc WA. Prenatal narrowing or closure of the foramen ovale. *Circulation* 1964;30:736-42.
25. Sharland GK, Chita SK, Fagg NLK, Anderson RH, Tynam MJ, Cook AC, Allan LD. Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1991;66:419-24.

26. Zielinsky P, Dillenburg RF, Zimmer LP. Forame oval restritivo: uma causa de insuficiência cardíaca fetal. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1996;25:12-5.
27. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK. Diagnosis and classification of atrial septal aneurism by two dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370-82.
28. Colmero JC, Rijlaarsdam M, Chávez IM, Iturralde P. Aneurisma interatrial como causa de arritmias supraventriculares en el neonato. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:143-7.
29. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.
30. Brand A, Keren ABD, Abrahamov A, Stern S. Natural course of atrial septal aneurysm in children and potential for spontaneous closure of associated septal defect. *Am J Cardiol* 1989;64:996-1001.
31. Rice MJ, McDonald RW, Reller MD. Fetal atrial septal aneurism: a cause of fetal atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1292-7.
32. Stewart PA, Wladimiroff JW. Fetal atrial arrhythmias associated with redundancy/aneurysm of the foramen ovale. *J Clin Ultrasound* 1988;16:643-50.
33. Toro L, Weintraub RG, Shiota T, Sahn DJ, Sahn C, McDonald RW, Rice MJ, Hagen-Ansert S. Relation between persistent atrial arrhythmias and redundant septum primum flap (atrial septal aneurysm) in fetuses. *Am J Cardiol* 1994;73:711-3.
34. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998;8:67-70.
35. Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Estudo ecocardiográfico pré-natal da redundância do septum primum e sua relação com a gênese de extra-sístoles atriais no feto. *Arq Bras Cardiol* 1995;65:153-7.
36. Zielinsky P, Firpo C, Martha VF, Silva ES. Papel da membrana da fossa oval no desencadeamento de arritmias cardíacas fetais. *Rev Bras Ginec Obstet* 1995;17:711-9.
37. Firpo C, Zielinsky P. Mobilidade da borda do "septum primum": uma alternativa para avaliação da função diastólica em fetos com miocardiopatia hipertrófica. [Abstract] *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1997;(maio)TL16
38. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Forame ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:389-96.

39. Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus-inferior vena cava junction and at the foramen ovale in fetal sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation* 1996;93:826-33.
40. Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, et al. Fetal circulation and circulatory changes at birth. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Thynan M, editors. *Paediatric cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987;5:109-21.
41. Jouk PS, Rossignol AM, Denis B, Bost M. L'ostium secundum restrictif: un nouveau syndrome malformatif foetal. *Arch Mal Coeur* 1987;80:538-42.
42. Rudolph AJ. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970;41:343-59.
43. Lock JE. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 2000;101:308
44. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000;101:893-8.
45. Danford DA, Huhta JC, Murphy DJ. Doppler echocardiographic approaches to ventricular diastolic function. *Echocardiography* 1986;3:33-40.
46. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema in coronary-artery disease without cardiomegaly. Paradox of the Stiff heart. *New Engl J Med* 1972;286:1347-50.
47. Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W. Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1980;45:15-23.
48. Smith V-E, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:869-74.
49. Gidding SS, Snider AR, Rocchini AP, Peters J, Farnsworth R. Left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:310-6.
50. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russel D, Clark S, Allfie A, Henry WL. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1263-71.

51. Maron BJ, Spirito P, Kimberly JG, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:733-742
52. Shepherd RFJ, Zachariah PK, Shub C. Hypertension and left ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1521-32.
53. Silverman PR, Cate FJT, Serruys PW, Roelandt JRTC. Abnormal diastolic flow patterns in hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by simultaneous Doppler echocardiography, cineangiography, and hemodynamics. *J Am Soc Echo* 1989;2:346-9.
54. Galderisi M, Celentano A, Tammaro P, Mureddu GF, Garofalo M, Mossetti G, Gravina E, de Divitiis O. Left ventricular hypertrophy, compliance and ventricular filling. *J Int Med Res* 1991;19:103-11.
55. Ren J-F, Pancholy SB, Iskandrian AS, Lighty GW, Mallavarapu C, Segal BL. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994;127:906-13.
56. Fujimoto S, Parker KH, Xiao HB, Inge KSK, Gibson DG. Early diastolic left ventricular inflow pressures in normal subjects and patients with dilated cardiomyopathy. Reconstruction from pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1995;74:419-25.
57. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.
58. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985;71:543-50.
59. Demaria AN, Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1106-7.
60. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: Clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987;114:836-51.
61. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.

62. Stork TV, Müller RM, Piske GJ, Ewert CO, Hochrein H. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64:655-60.
63. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Holmes DR, Housmans PR, Ritman EL, Tajik AJ. Significance of Doppler indices of diastolic filling of the left ventricle: comparison with invasive hemodynamics in a canine model. *Am Heart J* 1989;118:1248-58.
64. Ng KSK, Gibson DG. Relation of filling pattern to diastolic function in severe left ventricular disease. *Br Heart J* 1990;63:209-14.
65. Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, Demaria AN. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:622-27.
66. Murakami T, Kawai C. Advances in the understanding of systolic and diastolic functions of the heart. *Int J Cardiol* 1991;32:149-74.
67. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function - physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-90.
68. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, Komai K, Fuller DL, Sutton MSJ. Determinants of Doppler Indexes of Left Ventricular Diastolic Function in Normal Subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:508-15.
69. Smith MD, Drinkovic N, Harrison MR, Wisenbaugh T, Berk MR, Demaria AN. Doppler evaluation of left ventricular compliance and ventricular filling abnormalities. *Echocardiography* 1992;9:407-20.
70. Stoddard MF, Labovitz AJ, Pearson AC. The role of Doppler echocardiography in the assessment of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 1992;9:387-406.
71. Nishimura RA, Schwartz RS, Tajik AJ, Holmes DR. Noninvasive measurement of rate of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Validation with simultaneous cardiac catheterization. *Circulation* 1993;88:146-55.
72. Chen C, Rodriguez L, Lethor JP, Levine R, Semigran M, Fifer MA, Weyman AE, Thomas JD. Continuous wave Doppler echocardiography for noninvasive assessment of left ventricular dP/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:970-76.

73. Bu'Lock FA, Mott MG, Martin RP. Left ventricular diastolic function in children measured by Doppler echocardiography: normal values and relation with growth. *Br Heart J* 1995;73:334-39.
74. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.
75. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
76. Nishimura RA, Tajik T. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
77. Brecker SJD, Gibson DG. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic function: implications for treatment. *Heart* 1996;76:386-87.
78. Nishimura RA, Appleton CP. "Diastology": beyond E and A. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:372-74.
79. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71-81.
80. Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int Med* 1976;84:316-26.
81. Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996;75:27-35.
82. Chen C, Rodriguez L, Levine RA, Weyman AE, Thomas JD. Noninvasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of mitral regurgitation. *Circulation* 1992;86:272-8.
83. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y., Naito J, Mano T, Kondo H, Nagano R, Tanouchi J, Hori M, Kamada T. Noninvasive assessment of left ventricular relaxation using continuous-wave Doppler aortic regurgitant velocity curve. *Circulation* 1995;91:192-200.
84. Mirsky I. Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:277-308.
85. Davidson WR. The echocardiographer and diastole. *Echocardiography* 1992;9:287-312.

86. Flachskampf F. Recent progress in quantitative echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:634-39.
87. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
88. Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Chen C. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998;21:5-9.
89. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas J.D., Chen C. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995;92:1933-39.
90. Oniki T, Shimizu S, Iwakami M, Tanaka M, Hashimoto f, Numano F. Quantitative assessment of diastolic filling function: a new Doppler echocardiographic method and in vitro validation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:848-56.
91. Paulus WJ, Brutsaer DL, Gillebert T.C., Rademakers FE, Sys S.U., Leite-Moreira AF, Hess OM, Jiang Z, Matter C, Marino P, et al. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
92. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, Naito J, Mano T, Kondo H, Nagano R, Hori M, Kamada T. Intraventricular dispersion of early diastolic filling: a new marker of left ventricular diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1995;129:291-99.
93. Zoghbi WA, Bolli R. The increasing complexity of assessing diastolic function from ventricular filling dynamics. *JACC* 1991;17:237-8.
94. Thomas JD. Physical basis for the mitral velocity curve in assessing mitral valve area and left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 1992;9:301-12.
95. Yellin EL, Meisner JS, Nikolic SD, Keren G. The scientific basis for the relations between pulsed-Doppler transmitral velocity patterns and left heart chamber properties. *Echocardiography* 1992;9:313-38.
96. Davidson WR, Pasquale MJ, Copenhaver G, Aronoff RD. Determinants of decreased early ventricular filling in man: a role for external forces. *Echocardiography* 1992;9:421-35.
97. Appleton CP, Galloway JM, Gonzales MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
98. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:273-90.

99. Horowitz ESK. Função diastólica ventricular esquerda, hipertensão arterial sistêmica e nefropatia de refluxo na infância: um estudo controlado Doppler-ecocardiográfico [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Fundação Universitária de Cardiologia, 1997.
100. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
101. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation* 1996;93:1509-14.
102. Schiavone WA, Calafiore PA, Salcedo EE. Transesophageal Doppler echocardiographic demonstration of pulmonary venous flow velocity in restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1989;63:1286-88.
103. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography - effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.
104. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991;122:1683-93.
105. Meijburg HWJ, Visser CA. Pulmonary venous flow as assessed by Doppler echocardiography: potential clinical applications. *Echocardiography* 1995;12:425-40.
106. Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern -- its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;71:1105-12.
107. Rossvoll O, Hatle L.K. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
108. Devereux RB. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:337-9.
109. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
110. Haertel JC. Avaliação da Função Sistólica e Diastólica Ventricular Esquerda pela Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:391-400.

111. Allan LD, Chita SK, Al-Ghazali W, Crawford DC, Tynan M. Doppler echocardiographic evaluation of the normal human fetal heart. *Br Heart J* 1987;57:528-33.
112. Hong Y, Choi J. Doppler study on pulmonary venous flow in the human fetus. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:86-91.
113. Papa M, Camesasca C, Santoro F, Zoia E, Fragasso G, Giannico S, Chierchia SL. Fetal echocardiography in detecting anomalous pulmonary venous connection: four false positive cases. *Br Heart J* 1995;73:355-58.
114. van Splunder P, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation* 1996;94:1372-78.
115. van Splunder IP, Wladimiroff W. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:411-15.
116. Leiva M, Tolosa J, Binotto C, Weil S, Huhta J. First trimester normal human cardiac Doppler [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994;843:53
117. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P, Saltzman D, Cartier M, Zollars L, Leatherman GF, St. John Sutton MG. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1986;74:1208-16.
118. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K, Huhta JC. Diastolic function of the fetal heart during the second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994;153:151-54.
119. van der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular and outflow tract flow velocity waveforms during normal second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:668-74.
120. Weber HS. Serial echocardiographic Doppler evaluation of diastolic function in the normal human fetus. *Cardiol Young* 1996;6:32-6.
121. Weiner Z, Efrat Z, Zimmer EZ, Itskovitz-Eldor J. Fetal atrioventricular blood flow throughout gestation. *Am J Cardiol* 1997;80:659-62.
122. Carceller-Blanchard AM, Fouron JC. Determinants of the Doppler flow velocity profile through the mitral valve of the human fetus. *Br Heart J* 1993;70:457-60.
123. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:391-95.

124. Hata T, Aoki S, Hata K, Kitao M. Intracardiac blood flow velocity waveforms in normal fetuses in utero. *Am J Cardiol* 1987;59:464-68.
125. Choi JY, Noh CI, Yun YS. Study on Doppler waveforms from the fetal cardiovascular system. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:74-83.
126. Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, McDonald RW, Reller MD, Sahn DJ. Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol* 1997;79:173-7.
127. Marijjanowski MH, van der Loos CM, Mohrschladt MF, Becker AE. The neonatal heart has a relatively high content of total collagen and type I collagen, a condition that may explain the less compliant state. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1204-08.
128. Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-study from early intrauterine life to age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:849-58.
129. Capponi A, Rizzo G, Pasquini L, Arduini D, Romanini C. The effects of fetal blood sampling on ventricular filling patterns: differences between normally grown and growth-retarded fetuses. *Am J Perinatol* 1996;13:507-12.
130. Tsyvian P, Malkin K, Wladimiroff JW. Assessment of fetal left cardiac isovolumic relaxation time in appropriate and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:739-43.
131. Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD, Sahn DJ. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. *Am J Cardiol* 1997;79:442-46.
132. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:65-69.
133. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:33-8.
134. Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;48:1-18.
135. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:780-89.

136. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226-33.
137. Briguori C, Betocchi S, Losi MA, Manganelli F, Piscione F, Pace L, Boccalatte M, Gottilla R, Salvatore M, Chiariello M. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:180-87.
138. Runge MS, Stouffer GA, Sheahan RG. Hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Sci* 1997;314:324-29.
139. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA, Spencer WH, III. Changes in left ventricular diastolic function 6 months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:344-47.
140. Louie EK, Edwards LC, III. Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:275-308.
141. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-94.
142. Goto MP, Goldman AS. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:486-91.
143. Allan LD. Fetal congenital heart disease: diagnosis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:45-9.
144. Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol*. 1992;8:503-08.
145. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels P, Cheng RF, Gabbe S. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1424-28.
146. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1-9.
147. Gladman G, McCrindle BW, Boutin C, Smallhorn JF. Fetal echocardiographic screening of diabetic pregnancies for congenital heart disease. *Am J Perinatol* 1997;14:59-62.
148. shields LE, Gan EA, Murphy HF, Sahn DJ, Moore TR. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:954-57.

149. Meyer-Wittkopf M, Simpson JM, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:8-10.
150. Smith RS, Comstock CH, Lorenz RP, Kirk JS, Lee W. Maternal Diabetes Mellitus: which views are essential for fetal echocardiography ? *Obstet Gynecol* 1997;90:575-79.
151. Gutgesell HP, Mullins CE, Gillette PC, Speer M, Rudolph AJ, McNamara DG. Transient hypertrophic subaortic stenosis in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1976;89:120-25.
152. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980;61:441-50.
153. Mace S, Hirschfeld SS, Riggs T, Fanaroff AA, Merkatz IR. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979;95:1013-19.
154. Leslie J, Shen SC, Strauss L. Hypertrophic cardiomyopathy in a midtrimester fetus born to a diabetic mother. *J Pediatr* 1982;100:631-32.
155. Deorari AK, Saxena A, Singh M, Shrivastava S. Echocardiographic assessment of infants born to diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1989;64:721-24.
156. Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981;56:258-63.
157. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenbeg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979;95:1020-25.
158. Cooper MJ, Enderlein MA, Tarnoff H, Rogé CL. Asymmetric septal hypertrophy in infants of diabetic mothers. Fetal echocardiography and the impact of maternal diabetic control. *AJDC* 1992;146:226-29.
159. Mehta S, Nuamah I, Kalhan S. Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2):56-60.
160. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt L, Behle I, Rodrigues R. The fetus with hypertrophic cardiomyopathy related to maternal diabetes: a pre and postnatal analysis of the associated factors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:342A
161. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992;79:51-4.

162. Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1991;8:661-67.
163. Barrios P, Zielinsky P. Fatores de crescimento semelhantes à insulina como determinantes da hipertrofia cardíaca no recém-nascido, filho de mãe diabética. [Abstract] *Arq Bras Cardiol* 2000;74 (supl1):(286)
164. Hagemann LL, Zielinsky P. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com os níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1996;66:193-98.
165. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980;96:535-39.
166. Thorsson AV, Hintz RL. Insulin receptors in the newborn. Increase in receptor affinity and number. *N Engl J Med* 1977;297:908-12.
167. Kleinman CS, Donnerstein RL. Ultrasonic assessment of cardiac function in the intact human fetus. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:84S-94S.
168. Oberhoffer R, Hogel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:262-65.
169. Weber HS, Copel JA, Reece A, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 1991;118:103-07.
170. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO. Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clin Pediatr* 1986;25:266-71.
171. Relles MD, Kaplan S. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. *Am J Cardiol* 1998;5:353-58.
172. Gandhi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1132-36.
173. Weber HS, Botti JJ, Baylen BG. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers. *Pediatr Cardiol* 1994;15:184-89.
174. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992;80:369-76.
175. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:837-43.

176. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1775-81.
177. Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Cacciatore C, Bufalino L, Arduini D, Romanini C. Echocardiographic studies of the fetal heart. *J Perinat Med* 1994;22:46-9.
178. Teare D. Assymetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
179. Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J* 1980;44:444-51.
180. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Anderson RH. Normal fetal cardiac anatomy - a basis for the echocardiographic detection of abnormalities. *Prenat Diagn* 1981;1:131-39.
181. Allan LD, Crawford DC, Anderson RH, Tynan M. Spectrum of congenital heart disease detected echocardiographically in prenatal life. *Br Heart J* 1985;54:523-26.
182. Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R. Fetal two-dimensional Doppler echocardiography (colour flow mapping) and its place in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989;9:535-47.
183. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1997;17:1283-98.
184. Levental M, Pretorius DH, Sklansky MS, Budorick NE, Nelson TR, Lou K. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal heart: comparison with two-dimensional imaging. *J Ultrasound Med* 1998;17:341-48.
185. Paladini D, Chita SK, Allan LD. Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease. *Arch Dis Child* 1990;65:20-3.
186. Schmidt KG, de Araujo LMD, Silverman NH. Evaluation of structural and functional abnormalities of the fetal heart by echocardiography. *Am J Cardiac Imag* 1988;2:57-76.
187. Smythe JF, Copel JA, Kleinman CS. Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol* 1992;69:1471-74.
188. Snider AR. Fetal echocardiography: indications and limitations. *Heart Dis Stroke* 1994;3:201-04.
189. Allan LD, Joseph MC, Boyd EGCA, Campbell S, Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982;47:573-83.

190. Veille JC, Hanson R, Steele L, Tatum K. M-mode echocardiographic evaluation of fetal and infant hearts: longitudinal follow-up study from intrauterine life to year one. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:922-28.
191. Lange LW, Sahn DJ, Allen HD, Goldberg SJ, Anderson C, Giles H. Qualitative real-time cross-sectional echocardiographic imaging of the human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation* 1980;62:799-806.
192. Sahn DJ, Lange LW, Allen HD, Goldberg SJ, Anderson C, Giles H, Haber K. Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation* 1980;62:588-97.
193. Shime J, Gresser CD, Rakowski H. Quantitative two-dimensional echocardiographic assessment of fetal cardiac growth. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:294-300.
194. Steed RD, Strickland DM, Swanson MS, Hannon DW, McConnell ME, Dombroski RA, Webb SR. Normal fetal cardiac dimensions obtained by perpendicular imaging. *Am J Cardiol* 1998;81:1059-62.
195. St. John Sutton MG, Gewitz MH, Shah B, Cohen A, Reichel N, Gabbe S, Huff DS. Quantitative assessment of growth and function of cardiac chambers in the normal human fetus: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation* 1984;69:645-54.
196. Allan LD, Santos R, Pexieder T. Anatomical and echocardiographic correlates of normal cardiac morphology in the late first trimester fetus. *Heart* 1997;77:68-72.
197. Achiron R, Weissman A, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. Transvaginal echocardiographic examination of the fetal heart between 13 and 15 weeks' gestation in a low-risk population. *J Ultrasound Med* 1994;13:783-89.
198. Bonilla-Musoles FM, Raga F, Ballester MJ, Serra V. Early detection of embryonic malformations by transvaginal and color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1994;13:347-55.
199. Bronshtein M, Siegler E, Eshcoli Z, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1992;9:38-42.
200. D'Amelio R, Giorlandino C, Masala L, Garofalo M, Martinelli M, Anelli G, Zichella L. Fetal echocardiography using transvaginal and transabdominal probes during the first period of pregnancy: a comparative study. *Prenat Diagn* 1991;11:69-75.

201. Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:688-91.
202. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96:550-55.
203. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998;351:1023-27.
204. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-744.
205. Pinette MG, Pan YQ, Pinette SG, Blackstone J, Stubblefield PG. Fetal atrial septal aneurysm. *J Reprod Med* 1997;42:459-62.
206. Sabbagha RE, Hughey M. Standardization of sonar cephalometry and gestacional age. *Obstet Gynecol* 1978;52:402-06.
207. Hohler CW, Quetel TA. Fetal femur lenght: equations for computer calculation of gestacional age from ultrasound measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:479-82.
208. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985;45:129-44.
209. Tan J, Silverman NH, Hoffman JIE, Villegas M, Schmidt KG. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol* 1992;70:1459-67.
210. Firpo C, Hoffman JIE, Silverman NH. Evaluation of fetal heart dimensions from 12 weeks to term. *Am J Cardiol*, March 2001. [In Press]
211. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:648-55.
212. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol* 1994;84:427-31.
213. DeVore GR. The aortic and pulmonary outflow tract screening examination in the human fetus. *J Ultrasound Med* 1992;11:345-8.
214. Allan LD. Evolution of echocardiographic findings in the fetus. *Circulation* 1997;96:391-92.

215. Hornberger LK, Weintraub RG, Pesonen E, Murillo-Olivas A, Simpson IA, Sahn C, Hagen-Ansert S, Sahn DJ. Echocardiographic study of the morphology and growth of the aortic arch in the human fetus. *Circulation* 1992;86:741-47.
216. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Silverman NH. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:417-23.
217. Hornberger LK, Sanders SP, Rein AJJT, Spevak PJ, Parness IA, Colan SD. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus. a longitudinal study. *Circulation* 1995;92:1531-38.
218. Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart* 1997;77:205-10.
219. Fyfe DA, Kline CH. Fetal echocardiographic diagnosis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:45-67.
220. Zielinsky P, Vinholes SK, Hagemann L, Sffogia L. O septo interventricular no feto: padronização da medida ecocardiográfica da espessura normal. *Arq Bras Cardiol* 1993;61(2):90.
221. Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli SA, Valdes-Cruz LM, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. *Circulation* 1986;73:41-6.
222. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Fetal cardiac flow velocities in the late 1st trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1357-59.
223. Maxwell D, Allan L, Tynan M. Ballon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J* 1991;65:256-58.
224. Shenker L, Reed KL, Marx GR, Donnerstein RL, Allen HD, Anderson CF. Fetal cardiac Doppler flow studies in prenatal diagnosis of heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1267-73.
225. Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Cacciatore C, Arduini D, Romanini C. Analysis of factors influencing ventricular filling patterns in fetuses of type I diabetic mothers. *J Perinat Med* 1994;22:149-57.
226. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of time to peak velocity in the aorta and pulmonary of small for gestational age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:603-07.
227. Pacileo G, Paladini D, Palmieri S, Pisacane C, Russo MG, Calabro R. Echocardiographic assessment of diastolic function in normal human fetuses. *J Perinat Med* 1994;22 suppl. 1:43-5.

228. Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:661-66.
229. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
230. Miyague NI, Ghidini A, Miyague LLT. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:72-5.
231. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-61.
232. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-61.
233. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-Up. *Am J Cardiol* 1978;42:641-47.
234. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-6.
235. Ferencz C. On the birth prevalence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1701-02.
236. Hoffman JIE. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:25-43.
237. Ferencz C, Villaseñor AC. Epidemiology of cardiovascular malformations: the state of the art. *Cardiol Young* 1991;1:264-84.
238. Hoffman JIE. Incidence, mortality and natural history. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Thynan M, editors. *Paediatric Cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:3-14.
239. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Fetal cardiac asymmetry: a marker for congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:189-92.
240. Tometzki AJP, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1696-701.

241. Daubeney PEF, Sharland G, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA. Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. *Circulation* 1998;98:562-66.
242. Anderson RH. Termination of pregnancy. *Cardiol Young* 1996;6:255.
243. Squarcia U. Fetal diagnosis of congenital cardiac malformations--a challenge for physicians as well as parents. *Cardiol Young* 1996;6:256-57.
244. Allan L. Fetal diagnosis of congenital heart disease. *Cardiol Young* 1996;6:258
245. Sandor GGS. Fetal diagnosis of congenital heart disease. *Cardiol Young* 1996;6:259-60.
246. Shinebourne EA, Carvalho JS. Ethics of fetal echocardiography. *Cardiol Young* 1996;6:261-63.
247. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in UK. *Lancet* 1999;354:1242-47.
248. Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998;15:237-42.
249. Sonesson SE, Fouron JC, Lessard M. Intrauterine diagnosis and evolution of cardiomyopathy in a fetus with Noonan's syndrome. *Acta Paediatr* 1992;81:368-70.
250. Somerville J. Congenital heart disease -- changes in form and function. *Br Heart J* 1979;41:1-22.
251. Discrete subaortic stenosis (DSS) in childhood: a congenital or acquired disease? Follow-up in 65 patients. *Eur Heart J* 1990;11:1033-40.
252. Rudolph AM. Myocardial growth before and after birth: clinical implications. *Acta Paediatr* 2000;89:129-33.
253. McCaffrey FM, Sherman FS. Prenatal diagnosis of severe aortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 1997;18:276-81.
254. Schwartz R, Teramo K. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000;24:120-35.