

LUCIANE ALVES DA ROCHA AMORIM

**DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS
FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS
NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA
BIDIMENSIONAL**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2018

LUCIANE ALVES DA ROCHA AMORIM

**DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS
FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS
NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA
BIDIMENSIONAL**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Edward Araujo Júnior

COORIENTADORA: Dra. Liliam Cristine Rolo Paiato

SÃO PAULO

2018

Amorim, Luciane Alves da Rocha

Determinação da curva de referência das medidas funcionais e dos escores Z no coração de fetos normais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional. / Luciane Alves da Rocha Amorim – São Paulo, 2018.

xvi, 117f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Obstetrícia.

Título em inglês: Determination of reference curves and z-scores of the heart functional measures in normal fetus by two-dimensional echocardiogram.

Palavras-chave: 1. Coração fetal. 2. Ecocardiografia bidimensional. 3. Valores de referência.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA

Chefe do Departamento de Obstetrícia

Prof. Dr. David Batista da Silva Pares

Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Prof. Dr. Edward Araujo Júnior

*Ao meu marido, Robson Amorim, meu eterno namorado, minha inspiração,
meu porto seguro. Com você divido minha vida, minhas alegrias e tristezas,
minhas conquistas e minhas angústias.
Obrigado por me fazer feliz e sempre acreditar nos meus sonhos.*

*Aos nossos filhos, Lucas e Laura,
que nos ensinam a cada dia em como aproveitar a vida,
nos enchem de alegria, orgulho e força para continuar nossa caminhada.*

*À minha Mãe, Lúcia Alves, minha grande amiga,
pessoa de coragem e iniciativa, que está sempre em busca de novos horizontes,
não se acomoda com a zona de conforto, disposta a ajudar todos em sua volta,
uma fortaleza e meu exemplo de vida*

*Ao meu Pai, Carlos Manoel, um grande mestre na arte de ensinar, sempre
muito respeitado e elogiado por todos os seus alunos, uma pessoa com extrema
inteligência e disciplinado, também meu exemplo de vida.*

*Aos meus irmãos, Carlos Ernesto e Elaine Alves,
que estão sempre presentes na minha vida, sempre do meu lado e me apoiando.
O amor entre irmãos é mais forte que o tempo e que qualquer distância.*

*Aos demais membros da família e amigos que me acompanham em todas as
decisões da minha vida e estão presentes com o carinho de sempre.*

*Todos vocês fazem parte da minha história.
Vocês são muito especiais. Obrigado por existirem!*

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta tese não seria possível sem o incentivo de diversas pessoas, a todas elas meus sinceros agradecimentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Edward Araujo Júnior, por todo o crédito, apoio, incentivo e compreensão que teve desde o nosso primeiro contato. Foi o primeiro a me apresentar a esta Escola e a acreditar na minha capacidade de ingressar no mundo acadêmico. Seu apoio e incentivo foram fundamentais para eu continuar minha busca e hoje estar aqui. Um grande sonho sendo realizado. Obrigado pela oportunidade.

A minha coorientadora Prof. Dra. Liliam Cristine Rolo Paiato, que se tornou uma grande colega de trabalho, sendo uma verdadeira incentivadora, com seu apoio moral e solicitude.

Ao Prof. Dr. Luciano Machado Marcondes Nardoza, pela receptividade desde meu início nesta Escola e pelo apoio de sempre.

Ao Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron, que se apresentou solícito e disposto a colaborar com meus propósitos desde o princípio dos meus projetos, dando a oportunidade de demonstrar o meu trabalho.

Aos amigos que encontrei nesta Instituição, que foram grandes companheiros, exemplos de ética profissional e moral a serem seguidos.

Aos meus “amigos-irmãos”, que mesmo distantes se fazem presentes, conhecem meus sonhos e torcem pelas minhas realizações.

À equipe multiprofissional que me auxiliou na elaboração desta tese, vocês foram muito importantes para a concretização desse sonho.

Às gestantes e seus bebês, sem os quais esse estudo seria impossível.

Muito obrigada, sem vocês não estaríamos aqui.

“Sem o passo inicial, ninguém vence as distâncias”

Joanna de Ângelis

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| Dedicatória..... | iv |
| Agradecimentos..... | v |
| Lista de figuras..... | ix |
| Lista de tabelas..... | xi |
| Lista de abreviaturas e símbolos..... | xii |
| Resumo..... | xv |
| Abstract..... | xvi |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| | |
| 2 OBJETIVOS..... | 4 |
| | |
| 3 FUNDAMENTOS..... | 6 |
| 3.1 Anatomia cardíaca fetal normal de acordo com a análise segmentar sequencial..... | 7 |
| 3.2 Estrutura das fibras miocárdicas no feto..... | 12 |
| 3.3 Fisiologia da circulação fetal..... | 12 |
| 3.4 Avaliação da função sistólica no coração fetal..... | 14 |
| 3.5 Avaliação da função diastólica no coração fetal..... | 20 |
| | |
| 4 REVISÃO DA LITERATURA..... | 25 |
| 4.1 Valores de referência para as medidas cardíacas funcionais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional em fetos normais..... | 28 |
| | |
| 5 PACIENTES E MÉTODO..... | 33 |
| 5.1 Desenho do estudo..... | 34 |
| 5.2 Seleção das pacientes..... | 34 |
| 5.3 Critérios de inclusão..... | 34 |
| 5.4 Critérios de exclusão..... | 35 |
| 5.5 Cálculo do tamanho amostral..... | 35 |
| 5.6 Variáveis de análise..... | 36 |
| 5.7 Definição de termos e variáveis..... | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 5.8 Método..... | 37 |
| 5.9 Protocolo do estudo..... | 38 |
| 5.10 Análise estatística..... | 41 |
| 6 RESULTADOS..... | 43 |
| 6.1 População de Estudo..... | 44 |
| 6.2 Determinação dos percentis das medidas funcionais do coração de fetos normais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional..... | 46 |
| 6.3 Determinação das curvas de percentil das medidas funcionais do coração de fetos normais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional | 52 |
| 6.4 Desenvolvimento das equações para o cálculo do escore Z das medidas funcionais do coração de fetos normais através do ecodopplercardiograma bidimensional..... | 58 |
| 6.5 Dados faltantes..... | 62 |
| 6.6 Avaliação interobservador..... | 63 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 64 |
| 7.1 Limitações do estudo e perspectivas futuras..... | 75 |
| 8 CONCLUSÕES..... | 78 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 80 |
| 10 ANEXOS..... | 90 |

FONTES CONSULTADAS

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figura 1 – | Corte axial do tórax fetal ao nível das quatro câmaras cardíacas..... | 8 |
| Figura 2 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando a via de saída do ventrículo esquerdo..... | 9 |
| Figura 3 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando a via de saída do ventrículo direito..... | 9 |
| Figura 4 – | Corte axial ao nível do ápice do tórax fetal, evidenciando o plano dos três vasos e traqueia..... | 10 |
| Figura 5 – | Corte sagital do tórax do feto evidenciando o arco ductal..... | 11 |
| Figura 6 – | Corte sagital do tórax do feto evidenciando o arco aórtico e os vasos da base..... | 11 |
| Figura 7 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano paraesternal eixo longo do ventrículo esquerdo..... | 15 |
| Figura 8 – | À esquerda - Integral de tempo-velocidade registrada na via de saída do ventrículo esquerdo. À direita – Incidência paraesternal eixo longo a partir da qual a via de saída do ventrículo esquerdo pode ser medida.... | 17 |
| Figura 9 – | À esquerda - Incidência paraesternal eixo longo com leve anteriorização do plano a partir da qual a via de saída do ventrículo direito pode ser medida. À direita - Integral de tempo-velocidade registrada na via de saída do ventrículo direito..... | 18 |
| Figura 10 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano apical quatro câmaras.... | 19 |
| Figura 11 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano quatro câmaras. À esquerda – velocidade do fluxo de entrada mitral com Doppler pulsado. À direita – velocidade do fluxo de entrada tricuspídeo com Doppler pulsado..... | 21 |
| Figura 12 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano quatro câmaras. À esquerda - ampliação da imagem para evidenciar a presença da veia pulmonar chegando no átrio esquerdo com auxílio do Doppler colorido. À direita – curva espectral da velocidade do fluxo de entrada da veia pulmonar com Doppler pulsado..... | 21 |
| Figura 13 – | Corte sagital do tórax fetal evidenciando o plano bicaval..... | 22 |
| Figura 14 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano de quatro câmaras. Com o posicionamento do volume-amostra na região mais proximal da via de saída ventricular (à esquerda), podemos registrar uma curva espectral que demonstre o fluxo de entrada pela mitral e de saída pela aorta (à direita)..... | 24 |
| Figura 15 – | Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano de quatro câmaras. Com o posicionamento do volume-amostra na porção lateral do anel valvar mitral, obtém-se a curva tecidual da movimentação sistólica do anel (Sa) e a movimentação diastólica do anel (Ea e Aa)..... | 25 |

| | |
|---|----|
| Figura 16 – Fluxograma do estudo..... | 44 |
| Figura 17 – Curvas de percentil para o débito cardíaco do ventriculo esquerdo (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 53 |
| Figura 18 – Curvas de percentis para o débito cardíaco do ventriculo direito (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 53 |
| Figura 19 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguineo da valva mitral através da onda “E” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 54 |
| Figura 20 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguineo da valva mitral através da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 54 |
| Figura 21 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguineo da valva tricúspide através da onda “E” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 55 |
| Figura 22 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguineo da valva tricuspide através da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 55 |
| Figura 23 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguineo da veia pulmonar através da onda “S” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 56 |
| Figura 24 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguineo da veia pulmonar através da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 56 |
| Figura 25 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguineo da veia cava inferior através da onda “S” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 57 |
| Figura 26 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguineo da veia cava inferior através da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 57 |
| Figura 27 – Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre a variável débito cardíaco do ventriculo esquerdo (mL/min) e a idade gestacional (IG), sobreposta por uma linha sólida representando o valor ajustado pela equação de regressão linear nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 58 |
| Figura 28 – Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre o débito cardíaco do ventriculo direito (mL/min) e a idade gestacional (IG), sobreposta por uma linha sólida representando o valor ajustado pela equação de regressão linear nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias..... | 59 |
| Figura 29 – Medidas realizadas e dados faltantes para cada variável funcional estudada..... | 62 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tabela 1 – | Características da população de estudo..... | 45 |
| Tabela 2 – | Percentil do débito cardíaco do ventriculo esquerdo (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação. | 46 |
| Tabela 3 – | Percentil do débito cardíaco do ventriculo direito (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação..... | 47 |
| Tabela 4 – | Parâmetros das regressões lineares entre a idade gestacional e as variáveis transformadas..... | 47 |
| Tabela 5 – | Percentil da velocidade do fluxo sanguineo da valva mitral através da onda “E” e da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação..... | 48 |
| Tabela 6 – | Percentil da velocidade do fluxo sanguineo da valva tricúspide através da onda “E” e da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação..... | 49 |
| Tabela 7 – | Percentil da velocidade do fluxo sanguineo da veia pulmonar através da onda “S” e da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação..... | 50 |
| Tabela 8 – | Percentil da velocidade do fluxo sanguíneo da veia cava inferior através da onda “S” e onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação..... | 51 |
| Tabela 9 – | Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis funcionais que não apresentaram mudança significativa com o aumento da idade gestacional..... | 52 |
| Tabela 10 – | Parâmetros das regressões lineares das medidas funcionais dependentes da idade gestacional submetidas a função de transformação..... | 61 |
| Tabela 11 – | Média e desvio-padrão das medidas funcionais independentes da idade gestacional submetidas a função de transformação | 61 |
| Tabela 12 – | Resultados da avaliação de confiabilidade através do coeficiente de correlação Intraclasse (CCI) com seus respectivos intervalos de 95% de confiança e seus valores p.. | 63 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|------------------------|--|
| 2D | Bidimensional |
| 3D | Tridimensional |
| 3V | Três vasos |
| 3VT | Três vasos e traqueia |
| 4C | Quatro câmaras |
| Aa | movimentação diastólica do anel |
| AAo | Arco aórtico |
| AD | Átrio direito |
| AE | Átrio esquerdo |
| AM | Amazonas |
| AO | Aorta |
| AoD | Aorta descendente |
| AP | Artéria pulmonar |
| ArD | Arco ductal |
| CCI | Coeficiente de correlação intraclasse |
| cm/seg | Centímetro por segundo |
| D | Ducto arterioso |
| DC | Débito cardíaco |
| DCC | Doença cardíaca congênita |
| DC_{VD} | Débito cardíaco do ventrículo direito |
| DC_{VE} | Débito cardíaco do ventrículo esquerdo |
| Delta D | Fração de encurtamento |
| DP | Desvio padrão |
| DUM | Data da última menstruação |
| DVD | Disco digital versátil |
| Ea | movimentação diastólica do anel |
| <i>E(x)</i> | Valor esperado |
| ECO | Ecocardiograma |
| <i>f(x)</i> | Função de transformação |
| FC | Frequência cardíaca |
| FCF | Frequência cardíaca fetal |
| FE | Fração de ejeção |

| | |
|------------------------|---|
| FRP | Frequência de repetição do pulso |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| ICT | Índice cardiotorácico |
| IG | Idade gestacional |
| ILA | Índice de líquido amniótico |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IPM | Índice de performance miocárdica |
| ITV | Integral de tempo-velocidade |
| MAPSE | Excursão sistólica do plano lateral do anel mitral |
| máx. | Máximo |
| min. | Mínimo |
| ml/min | Mililitro por minuto |
| N | Número absoluto |
| NA | Não se aplica |
| P | Percentil |
| R² | Coeficiente de determinação |
| Sa | movimentação sistólica do anel |
| Sd | Síndrome |
| SIV | Septo interventricular |
| ST | <i>Speckle tracking</i> |
| STIC | <i>Spatio-Temporal Image Correlation</i> |
| T | traqueia |
| TAPSE | Excursão sistólica do plano lateral do anel tricuspídeo |
| TE | Tempo de ejeção |
| TCIV | Tempo de contração isovolumétrica do ventrículo |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TRIV | Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo |
| UNIFESP | Universidade Federal de São Paulo |
| VAo | Valva aórtica |
| VCI | Veia cava inferior |
| VCI_D | Onda D da veia cava inferior |
| VCI_S | Onda S da veia cava inferior |
| VCS | Veia cava superior |
| VD | Ventrículo direito |

| | |
|-----------------------|-------------------------------------|
| VE | Ventrículo esquerdo |
| VM | Valva mitral |
| VM_A | Onda A da valva mitral |
| VM_E | Onda E da valva mitral |
| VP | Veia pulmonar |
| VP_D | Onda D da veia pulmonar |
| VP_S | Onda S da veia pulmonar |
| VS | Volume sistólico |
| VSVD | Via de saída do ventrículo esquerdo |
| VSVE | Via de saída do ventrículo direito |
| VT | Valva tricúspide |
| VT_A | Onda A da valva tricúspide |
| VT_E | Onda E da valva tricúspide |

RESUMO

Introdução: A avaliação cardíaca do feto é composta pelo estudo anatômico e funcional. O estudo anatômico do coração fetal está bem estabelecido na rotina dos profissionais especialistas em cardiologia fetal. No entanto, ainda não há consenso na escolha da técnica a ser utilizada na avaliação da função cardíaca, apesar da sua incontestável importância. Na literatura atual, observamos uma tendência em descrever os valores normais das medidas ecocardiográficas por meio de equações de escore Z no ecocardiograma pediátrico, pois demonstra com mais praticidade a normalidade ou não dos achados. Na cardiologia fetal, a biometria cardíaca e as equações de escore Z ainda estão sendo estabelecidas. Nosso objetivo foi determinar os valores de referência, através do ecodopplercardiograma bidimensional, para 10 tipos de medidas funcionais do coração fetal entre 24 e 34 semanas de gestação e desenvolver as equações de escore Z. **Método:** Realizou-se um estudo unicêntrico, prospectivo, transversal, com fetos normais entre 24 e 34 semanas de gestação. Todas as gestantes realizaram um ecodopplercardiograma fetal completo. Foram feitas as medidas do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito, dos picos das ondas de fluxo das valvas mitral e tricúspide, da veia cava inferior e da veia pulmonar. Realizou-se o teste de Shapiro-Wilk e a avaliação pelo histograma em todas as variáveis. A regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre as medidas funcionais e a idade gestacional. **Resultados:** Foram incluídas 612 gestantes com fetos únicos e normais. Determinamos os valores de referência e os percentis das medidas estudadas para cada idade gestacional. As variáveis que não apresentaram uma distribuição normal, foram submetidas as funções de transformação logarítmica e de raiz quadrada. Foi possível desenvolver as 10 equações de escore Z, sendo as equações do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito dependentes da idade gestacional e as demais geradas independente da idade gestacional. **Conclusão:** O presente estudo permitiu a demonstração dos valores de referência e dos percentis, além do desenvolvimento de equações de escore Z das 10 medidas funcionais estudadas no coração fetal.

Palavras-chave: coração fetal, ecocardiografia bidimensional, valores de referência.

ABSTRACT

Introduction: Fetal heart evaluation is comprises of the anatomical and functional examination. Currently, the anatomical study of the fetal heart is well established in the routine of health professionals. However, it is still not consensual which technique is optimal to be applied when evaluating fetal heart function, despite its undeniable importance. In the current literature, there are a tendency to describe the echocardiographic measurements using Z-score equations in pediatric echocardiograms, as they demonstrate greater practicality in establishing the normality or not of the findings. In fetal cardiology, however, the reference values and the Z-score equations are still under development. The objective of this study was to determine the reference values of fetal heart functional measurements at 24 and 34 weeks of gestation and to develop Z-score equations for all measures studied.

Method: A single-center, prospective, cross-sectional study with normal fetuses between 24 and 34 weeks of gestation was performed. All pregnant women underwent a comprehensive Doppler echocardiogram with anatomical and functional analysis. Measurements of left and right cardiac output, mitral and tricuspid valves flow, inferior cava vein flow and pulmonary vein flow were made. Shapiro-Wilk test and histogram evaluation were performed on all variables. Linear regression was used to check the relationship between measurements and gestational age.

Results: 612 pregnant women with single and normal fetuses were included. We determined the reference values and percentiles of the assessment measures for each gestational age. The variables that were not normally distributed were submitted to logarithmic or square root transformation. It was possible to develop 10 equations of Z score, being the equations of left and right ventricles output dependent on gestational age and the others being independent on gestational age.

Conclusion: The present study accumulated a large database, allowing the demonstration of reference values and percentiles, as well as the development of Z score equations to facilitate echocardiographic evaluation of the fetal heart function.

Keywords: fetal heart, bidimensional echocardiography, reference values

1 INTRODUÇÃO

A avaliação cardíaca do feto é composta de duas etapas: a avaliação anatômica, na qual detectamos a presença ou não de alguma doença cardíaca congênita (DCC), respeitando a análise segmentar sequencial das estruturas; e o estudo da função cardíaca, na qual observamos a efetiva contração e o relaxamento das fibras miocárdicas, sua capacidade em manter o débito cardíaco para o feto, assim como a frequência e o ritmo cardíaco.

Atualmente, o estudo anatômico do coração fetal está bem estabelecido na rotina dos profissionais especialistas em cardiologia fetal. No entanto, ainda não há consenso na escolha da técnica a ser utilizada na avaliação da função cardíaca, apesar da sua incontestável importância.^(1,2) Observam-se algumas dificuldades em se encontrar o método mais adequado e capaz de detectar mais precocemente a disfunção cardíaca fetal, motivo pelo qual muitos pesquisadores se empenham em estudar os vários métodos existentes.^(1,3) Dentre as dificuldades existentes, podemos citar o movimento e o posicionamento do feto, a frequência cardíaca mais elevada, a diferente arquitetura das fibras miocárdicas⁽⁴⁾ e a circulação sanguínea em paralelo característica do feto, as quais podem interferir na avaliação do coração.⁽⁵⁾

A avaliação funcional do coração fetal traz importantes informações sobre o estado hemodinâmico e a sua adaptação cardiovascular diante das várias complicações perinatais. Inúmeras pesquisas são realizadas com as diversas técnicas ecocardiográficas existentes, com o intuito de aperfeiçoar essa avaliação funcional.⁽²⁾ Essas informações podem ser muito úteis no manejo clínico das gestantes com fetos apresentando restrição de crescimento, em gemelares monócóricos, em fetos hidrópicos, em casos de arritmias fetais e de gestantes diabéticas.

Existem vários estudos demonstrando os valores normais das medidas estruturais e funcionais do coração por meio do ecocardiograma.⁽⁶⁻¹³⁾ Essas publicações são consideradas de extrema importância para melhorarmos nossos conhecimentos diante do funcionamento cardíaco.

Os valores normais das medidas ecocardiográficas estão sendo descritos atualmente por meio de equações de escore Z no ecocardiograma pediátrico.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

A aplicação dessas equações tem importante impacto na evolução ecocardiográfica, pois demonstra com mais praticidade a normalidade ou não das medidas ecocardiográficas, além de evidenciar quantitativamente possíveis sinais de evolução para uma alteração cardíaca estrutural ou funcional. Na cardiologia fetal, esses valores de referência e essas equações de escore Z ainda estão sendo estabelecidos.⁽¹⁹⁻²⁶⁾ Existem várias publicações sobre as equações de escore Z para medidas estruturais do coração fetal⁽⁶⁻⁹⁾, no entanto, considerando a avaliação funcional do coração do feto, há ainda uma escassez de estudos sobre esse tema.⁽⁹⁻¹²⁾

O objetivo deste estudo é determinar os valores de referência para as medidas funcionais do coração fetal entre 24 e 34 semanas de gestação e desenvolver equações de escore Z para todas as medidas estudadas através do ecodopplercardiograma fetal. Optamos por estudar a técnica bidimensional com análise dos fluxos valvares e das veias, pelo fato de ser uma ferramenta mais simples, com fácil acesso aos ecocardiografistas sendo realizada em qualquer equipamento ultrassonográfico.

2 OBJETIVOS

- Determinar os valores de referência do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito e dos picos de velocidade da curva espectral nas valvas mitral e tricúspide, na veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar em fetos normais entre 24 e 34 semanas de gestação.
 - Descrever o escore Z para as medidas do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito e dos picos de velocidade da curva espectral nas valvas mitral e tricúspide, na veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar em fetos normais entre de 24 e 34 semanas de gestação.
-

3.1 Anatomia cardíaca fetal normal de acordo com a análise segmentar sequencial

Segundo a padronização estabelecida em 2014, pela American Heart Association⁽¹⁾, a ecocardiografia fetal inclui obrigatoriamente os seguintes planos cardíacos: quatro câmaras – 4C, vias de saída dos ventrículos esquerdo e direito – VSVD e VSVE, três vasos – 3V, três vasos e traqueia – 3VT, arco aórtico – AAo e arco ductal – ArD. Deve-se sempre obedecer aos critérios da análise segmentar das estruturas cardíacas^(1,27) para se evitar uma falha no método e na descrição do resultado do exame.

O exame cardíaco fetal inicia-se com o estudo do posicionamento do feto, identificando sua lateralidade. No plano transversal do feto, procura-se analisar o *situs* visceral e cardíaco através da posição dos vasos em relação ao corpo vertebral, com a veia cava inferior mais anterior e a direita da aorta descendente, além da avaliação da posição de outras estruturas do feto como o estômago à esquerda e o fígado à direita.^(1,27-29)

Dando sequência à avaliação, observamos, ainda no plano transversal do feto, na altura do tórax fetal, o plano denominado 4C, onde é avaliado o coração ocupando aproximadamente um terço do mediastino e localizado à esquerda da linha média (levoposição), com o ápice direcionado para a esquerda do tórax (levocardia). Nesse momento, avalia-se também o tamanho da área cardíaca em relação ao tórax, realizando-se o índice cardiotorácico (ICT) (valor normal: entre 0,3 e 0,35)⁽³⁰⁾ e a dimensão proporcional das cavidades cardíacas.^(1,26-29) (Figura 1)

No plano 4C, observa-se também os átrios e ventrículos (Figura 1). Deve-se visibilizar no átrio esquerdo, a chegada das veias pulmonares, além da lâmina do forame oval com boa mobilidade e direcionada para esta cavidade. No átrio direito, deve-se visibilizar a chegada das veias cava superior e inferior. Respeitando a análise segmentar, na conexão atrioventricular, avalia-se com cuidado as valvas mitral e tricúspide. Percebe-se, aqui, uma característica importante: a posição mais apical da valva tricúspide em relação à valva mitral.^(1,26,27) (Figura 1).

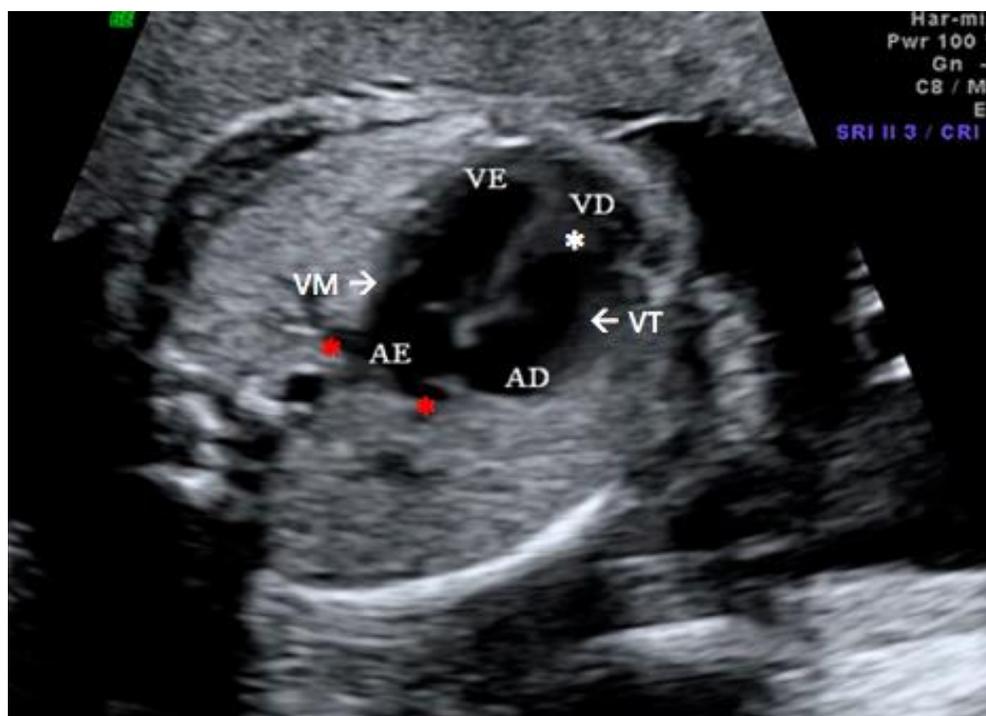


Figura 1 – Corte axial do tórax fetal ao nível das quatro câmaras cardíacas. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VM: valva mitral; VT: valva tricúspide; *: banda moderadora; * em vermelho: veias pulmonares.

O ventrículo direito caracteriza-se pela presença da banda moderadora, com trabeculações musculares mais grosseiras, enquanto o ventrículo esquerdo demonstra trabeculações mais finas.^(1,26,27) (Figura 1)

A conexão ventrículoarterial é avaliada através da mudança do plano 4C (Figura 1) para o plano dos três vasos e traqueia (3VT), com a continuidade do movimento de basculação da sonda em direção a porção cefálica do feto (Figura 4). Nessa transição de planos, pode-se avaliar a valva aórtica relacionada com o ventrículo esquerdo (Figura 2) e a valva pulmonar relacionada com o ventrículo direito (Figura 3). No plano dos 3VT, observa-se o tamanho e o alinhamento dos vasos, nos quais se percebe a dimensão um pouco maior do tronco pulmonar em relação à aorta ascendente e esta, maior em relação à veia cava superior. Percebe-se o posicionamento mais anterior da artéria pulmonar e a aorta ascendente posicionada à esquerda da traqueia (Figura 4).



Figura 2 – Corte axial do tórax fetal evidenciando a via de saída do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo; AO: aorta.

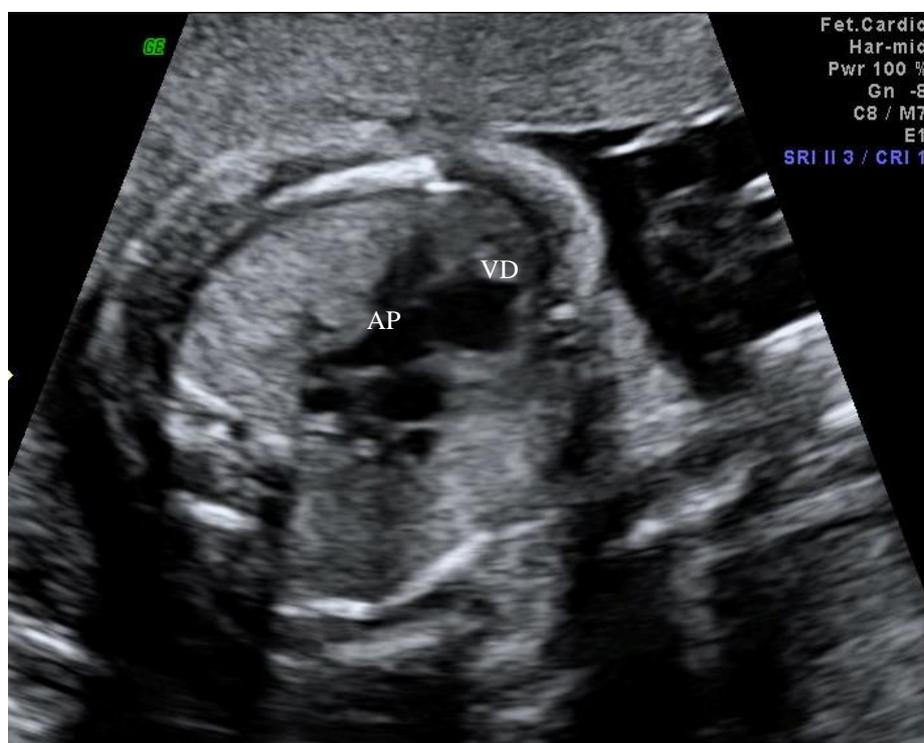


Figura 3 – Corte axial do tórax fetal evidenciando a via de saída do ventrículo direito. VD: ventrículo direito; AP: artéria pulmonar.



Figura 4 – Corte axial ao nível do ápice do tórax fetal, evidenciando o plano dos três vasos e traqueia. VCS: veia cava superior; AO: aorta; AP: artéria pulmonar; T: traqueia.

No plano sagital do tórax do feto, pode-se evidenciar os planos do ArD e do AAo (Figuras 5 e 6, respectivamente). No ArD, observa-se a continuidade da artéria pulmonar com o canal arterial e a aorta descendente (Figura 5). No AAo se demonstra a aorta ascendente, o arco transverso (com a emergência do tronco braquiocefálico, carótida esquerda e subclávia esquerda) e a aorta descendente (Figura 6).

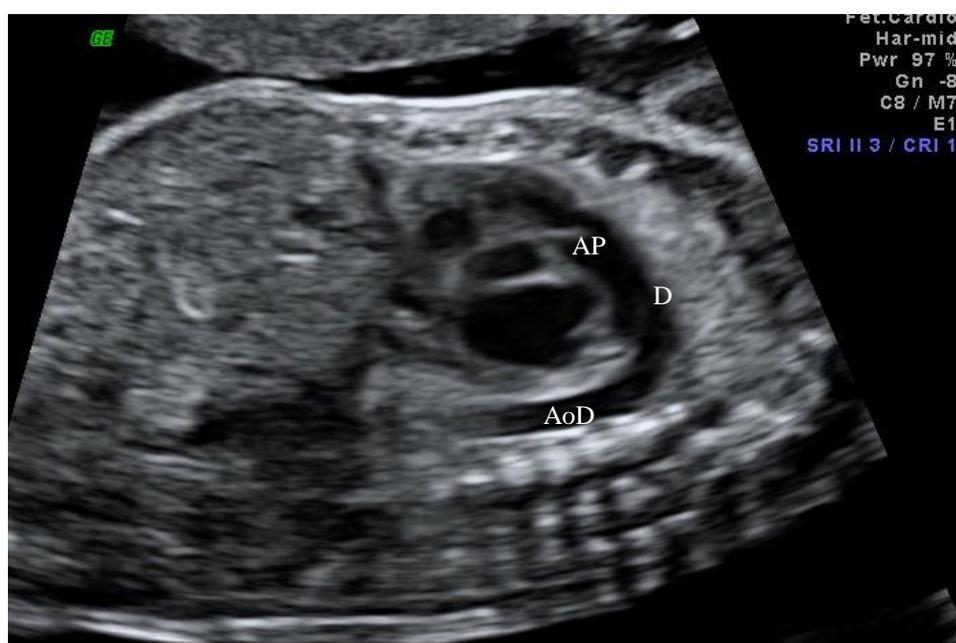


Figura 5 – Corte sagital do tórax do feto evidenciando o arco ductal. AP: artéria pulmonar; D: ducto arterioso (canal arterial); AoD: aorta descendente.

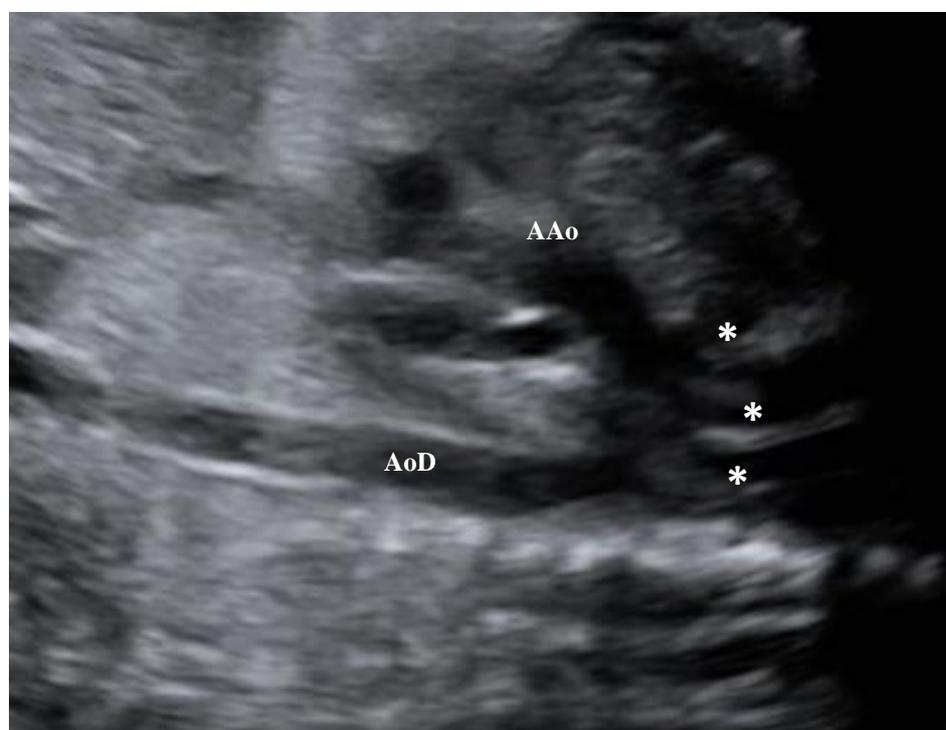


Figura 6 – Corte sagital do tórax do feto evidenciando o arco aórtico e os vasos da base. AAo: aorta ascendente; AoD: aorta descendente; *: vasos da base.

3.2 Estrutura das fibras miocárdicas no feto

As fibras miocárdicas são agrupadas de forma laminar com um certo grau de angulação entre o endocárdio e o epicárdio. No ventrículo esquerdo, observa-se de forma mais evidente essa disposição oblíqua das fibras, enquanto no ventrículo direito as fibras estão quase planas na base e tornam-se mais anguladas no ápice, na porção septal e na porção de via de saída.^(3,31)

A parede muscular do ventrículo também apresenta uma mudança gradativa de direção entre o endocárdio, a região central e o epicárdio. No endocárdio, as fibras estão dispostas paralelamente à parede, na região central estão perpendiculares e no epicárdio as fibras estão dispostas de maneira oblíqua.⁽³²⁾

Além dessa distribuição descrita das fibras miocárdicas⁽³¹⁾, observa-se também uma apresentação helicoidal, realizando um cruzamento no ápice cardíaco.⁽³³⁾ Desta forma, pode-se perceber que a contratilidade miocárdica ocorre combinando vários planos (ortogonais e tangenciais), apresentando encurtamento entre a base e o ápice cardíaco, espessamento das paredes do miocárdio, variação da circunferência da cavidade e deslizamento entre as camadas do músculo.⁽³⁴⁾

3.3 Fisiologia da circulação fetal

A circulação fetal, diferente da circulação em adultos, é caracterizada pelo padrão “em paralelo”, devido à presença de estruturas que permitem uma mistura do sangue mais e menos oxigenado, como o forame oval, o canal arterial e a placenta.^(5,27,30,35-37) Após o nascimento, a placenta não faz mais parte desse ciclo e o pulmão começa a realizar a troca gasosa. O forame oval e o canal arterial se fecham em condições normais e, dessa forma, a circulação sanguínea passa a ser caracterizada como “em série”.^(5,27,30,35-37)

Através da troca gasosa na placenta, o sangue mais oxigenado é encaminhado para a veia umbilical, na qual parte do mesmo permanece na circulação hepática e a outra parte se continua para o ducto venoso.^(5,27,30,35-37) O ducto venoso recebe ainda sangue menos oxigenado dos membros inferiores e dos órgãos retroperitoneais, drenando para veia cava inferior e para o átrio direito. O sangue da veia cava inferior representa cerca de 70% do volume total do retorno venoso e apresenta uma saturação em torno de 70%, mais baixo que o sangue da veia umbilical.^(5,27,30,35-37)

Um total de 33% desse volume sanguíneo que chega ao átrio direito é direcionado para o átrio esquerdo através do forame oval e o restante, após receber sangue da veia cava superior e do seio coronário, é direcionado para o ventrículo direito. O átrio esquerdo, por sua vez, recebe sangue mais oxigenado pelo forame oval e sangue menos oxigenado das veias pulmonares, oriundos dos pulmões não funcionantes, e se continuam para o ventrículo esquerdo e para a aorta. Dessa forma, observa-se uma proporção de 67% do volume sanguíneo no ventrículo direito e de 33% no ventrículo esquerdo. Nota-se uma saturação média de 55% no ventrículo direito e de 65% no ventrículo esquerdo.^(5,27,30,35-37)

Na aorta, parte do volume sanguíneo é direcionado para as artérias coronárias, para a porção cefálica e para os membros superiores, enquanto que a outra parte, apenas 10%, chega na região de istmo aórtico.^(5,27,30,35-37) Na aorta descendente, após receber o sangue do canal arterial, em torno de 60% a mais de volume sanguíneo, o fluxo segue para o restante do corpo, finalizando o ciclo na placenta.^(5,27)

Pode-se dizer, dessa forma, que o feto vive e se desenvolve em estado de cianose permanente.^(5,27) Assim sendo, o tecido fetal apresenta certa resistência à hipóxia, não apenas pela característica da sua circulação “em paralelo” já mencionada, como também, em virtude da presença da hemoglobina fetal.^(5,27) Esta apresenta menor ligação ao difosfoglicerato, com conseqüente maior afinidade ao oxigênio, liberando-o menos aos tecidos.⁽⁵⁾

O conhecimento do fluxo sanguíneo e sua distribuição dentro do coração fetal é importante para a compreensão adequada do comportamento do feto diante de doenças cardíacas estruturais ou funcionais. Pode-se subdividir as doenças cardíacas congênitas (DCC) em ativas e passivas, conforme sua alteração na circulação cardiovascular.⁽⁵⁾ Nas DCC passivas, não se encontra qualquer repercussão hemodinâmica no feto, sendo incluídas todas as malformações estruturais do coração que não tenham regurgitação valvar. Nas DCC ativas, percebe-se repercussão hemodinâmica ainda em vida intrauterina. Dentre estas condições, destacam-se as arritmias, as doenças valvares com regurgitação importante, as miocardites, as miocardiopatias, o canal arterial restritivo e as alterações funcionais do coração como resposta a situações adversas como diabetes mellitus⁽³⁸⁾, crescimento fetal restrito, anemia, agenesia de ducto venoso e hidropisia fetal.

3.4 Avaliação da função sistólica no coração fetal

O ciclo cardíaco compreende um período de sístole e um de diástole. Quando falamos de função cardíaca fetal, devemos nos questionar sobre a qualidade da função sistólica e da função diastólica, assim como qual ventrículo se torna mais importante para manter um bom estado hemodinâmico no feto (tendo em vista que o ventrículo direito apresenta certa dominância em relação ao débito cardíaco).

A avaliação cardíaca fetal pode ser realizada pela técnica unidimensional (modo M), bidimensional (2D) e tridimensional (3D).

A função sistólica no coração fetal pode ser avaliada basicamente através da fração de ejeção, a fração de encurtamento, o débito cardíaco, o volume cardíaco, o deslocamento máximo do anel valvar (tricúspide ou mitral), o índice de performance miocárdica e parâmetros derivados do Strain cardíaco.^(27,39)

A fração de ejeção e a fração de encurtamento são critérios tradicionalmente utilizados no ecocardiograma de adultos e de crianças para a avaliação da função cardíaca global radial/circunferencial.^(5,39) Esses valores são normalmente obtidos com o modo M ativado (técnica unidimensional) a partir da imagem 2D ou 3D no plano paraesternal eixo longo (Figura 7) ou no eixo curto do coração na altura dos músculos papilares da valva mitral. As medidas de diástole e de sístole do ventrículo são obtidas e, com a relação entre essas medidas, são realizados cálculos para encontrarmos a fração de ejeção e de encurtamento.^(5,27,39) Esse parâmetro de avaliação da função sistólica dos ventrículos apresenta algumas dificuldades técnicas para sua realização no feto, devido prejuízo no alinhamento adequado do plano, na frequência cardíaca ser mais elevada, além dos movimentos corporais do feto.^(27, 40, 41) A avaliação pelo modo M da função cardíaca têm a desvantagem de avaliar em uma única linha do plano cardíaco, sendo limitada em casos de assimetria miocárdica.⁽²⁶⁾

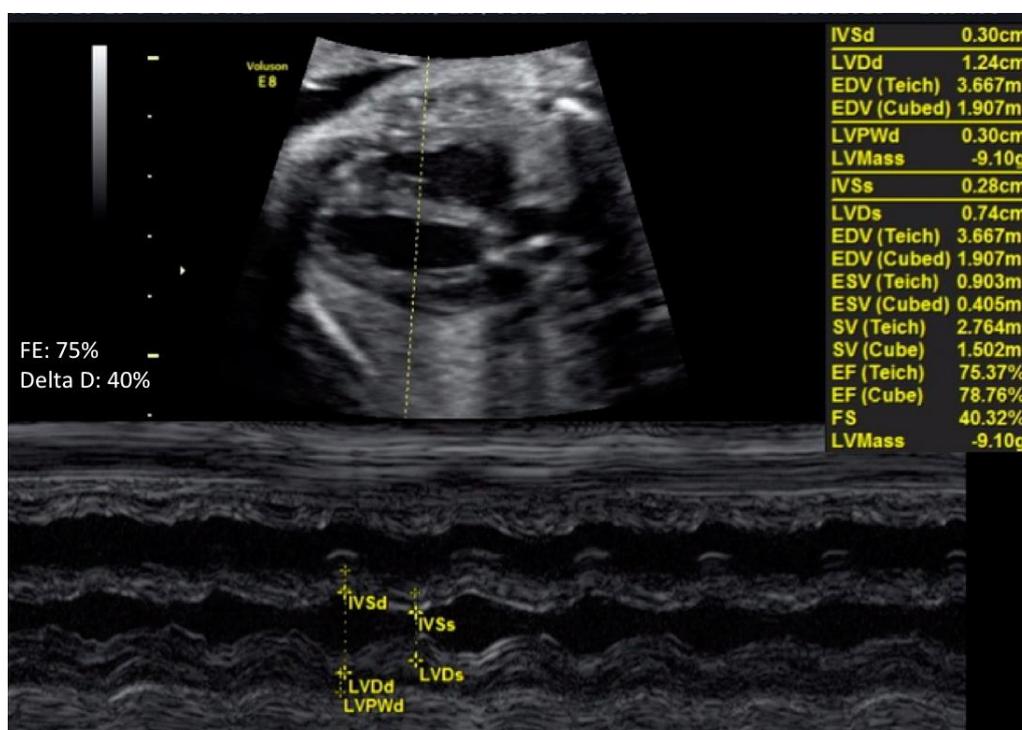


Figura 7 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano paraesternal eixo longo do ventrículo esquerdo. Observe a linha traçada do modo M ativado no sentido perpendicular à parede ventricular ao nível dos músculos papilares, com a determinação da fração de ejeção (FE) e da fração de encurtamento (delta D) do ventrículo esquerdo.

O débito cardíaco (DC) e o volume cardíaco podem ser avaliados pelo método 2D e 3D. O DC resulta do produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico ejetado pelo ventrículo. O volume sistólico (VS) é o produto da área transversal valvar com a integral de tempo-velocidade (ITV).^(5,27,42) (Figuras 8 e 9)

$$DC = FCF \times \pi r^2 \times ITV,$$

onde: DC = débito cardíaco, FCF = frequência cardíaca fetal, r^2 = metade do diâmetro da via de saída dos ventrículos, ITV = integral de tempo-velocidade do fluxo de saída do ventrículo avaliado e π = constante com valor de 3,14.

Na avaliação do DC pelo método 2D precisamos obter os valores da ITV, o diâmetro da via de saída dos ventrículos e a frequência cardíaca do feto. O ITV é obtido através do volume-amostra do Doppler pulsado posicionado acima da valva. O ITV é a área sob a curva espectral de velocidade, esse valor significa a soma de todas as velocidades individuais durante todo o período de ejeção do ventrículo (Figuras 8 e 9). A medida da via de saída dos ventrículos, no final do período sistólico do ciclo cardíaco através do método 2D, pode ser um importante desafio para essa avaliação funcional, pois existe dificuldade na determinação exata da sua medida, já que a valva possui características elípticas. A medida deve ser extremamente cuidadosa porque será utilizado o quadrado do raio desse valor^(5,27, 42) (Figuras 8 e 9). A realização da medida da via de saída do ventrículo é contraindicada em casos de lesão valvar (obstrutivas ou não).

Utilizando o método 3D para avaliar o DC e o VS fetal, podemos realizar uma aquisição volumétrica do coração do feto.⁽⁴³⁾ Posteriormente, trabalhamos na imagem através do programa de correlação de imagem tempo-espaço (*Spatio-Temporal Image Correlation - STIC*) utilizando o modo de volume para determinar o volume cardíaco e, conseqüentemente, o débito cardíaco ao multiplicar pela frequência cardíaca fetal.⁽⁴³⁾

O débito cardíaco em fetos pode aumentar nas DCC consideradas ativas⁽⁵⁾, ou seja, situações em que existe alto débito ocasionando repercussão hemodinâmica ainda no período intrauterino, como por exemplo: agenesia de ducto venoso, fístulas arteriovenosas, teratomas e transfusão feto-fetal. Nesses casos, o

cálculo do débito cardíaco pode auxiliar no seguimento clínico e na condução mais criteriosa do feto.⁽²⁷⁾

O débito cardíaco do feto pode diminuir nos casos de déficit de contratilidade cardíaca (sístole ventricular), como por exemplo: miocardite ou miocardiopatia fetal secundária a alguma infecção viral no período gestacional.⁽²⁷⁾

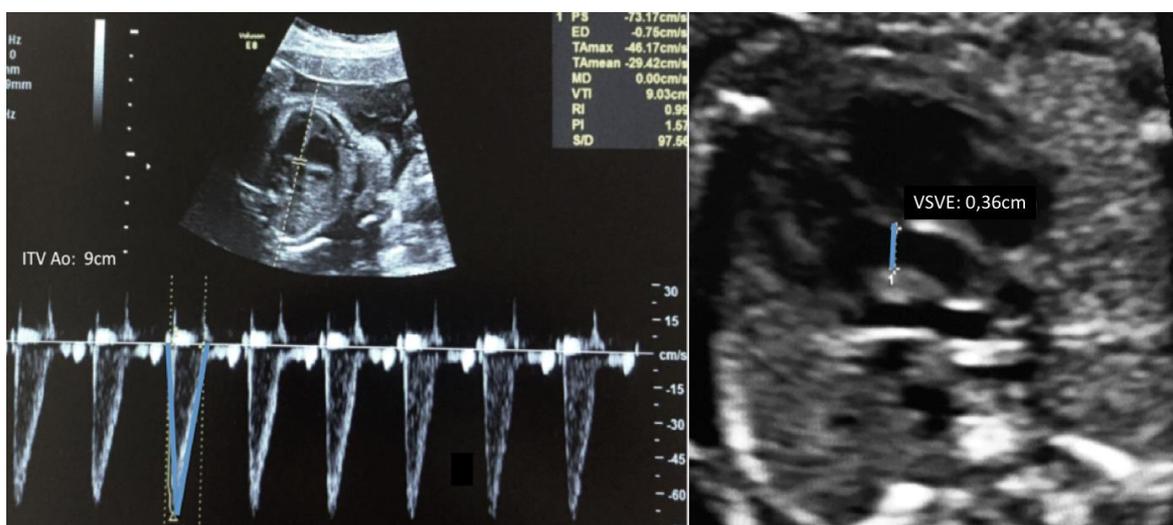


Figura 8 – À esquerda - Integral de tempo-velocidade registrada na via de saída do ventrículo esquerdo. À direita – Incidência paraesternal eixo longo a partir da qual a via de saída do ventrículo esquerdo pode ser medida. ITV: integral de tempo-velocidade; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo.

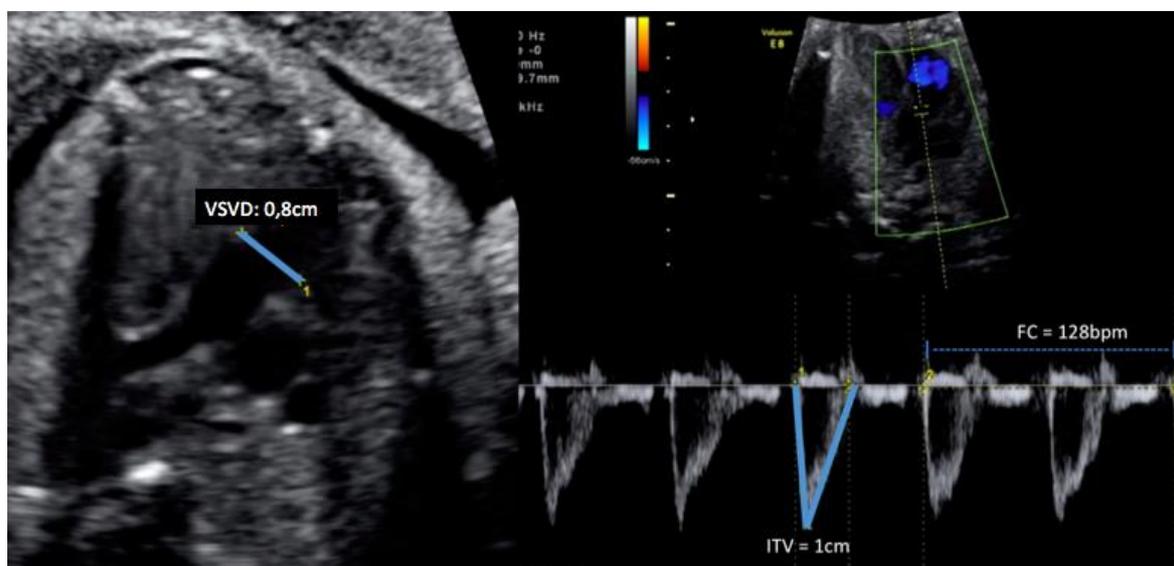


Figura 9 – À esquerda - Incidência paraesternal eixo longo com leve anteriorização do plano a partir da qual a via de saída do ventrículo direito pode ser medida. À direita - Integral de tempo-velocidade registrada na via de saída do ventrículo direito. ITV: integral de tempo-velocidade; VSVD: via de saída do ventrículo direito. FC: frequência cardíaca.

A avaliação do deslocamento máximo do anel valvar valoriza o conceito do movimento longitudinal do ventrículo durante o ciclo cardíaco. Durante a sístole, o anel valvar se aproxima da região apical e quanto maior o deslocamento do anel valvar, melhor a função sistólica global longitudinal desse ventrículo. Assim sendo, podemos avaliar esse deslocamento através do modo M alinhado na direção da porção mais lateral do anel valvar. O traçado do modo M demonstrará o movimento de excursão do anel durante o ciclo cardíaco e a medida dessa distância é o deslocamento do anel valvar. Esse parâmetro pode ser utilizado tanto para o ventrículo esquerdo, considerando a excursão do anel mitral (MAPSE), quanto para o ventrículo direito, quando realizamos a medida no anel tricúspideo (TAPSE).⁽⁴⁴⁾ (Figura 10)

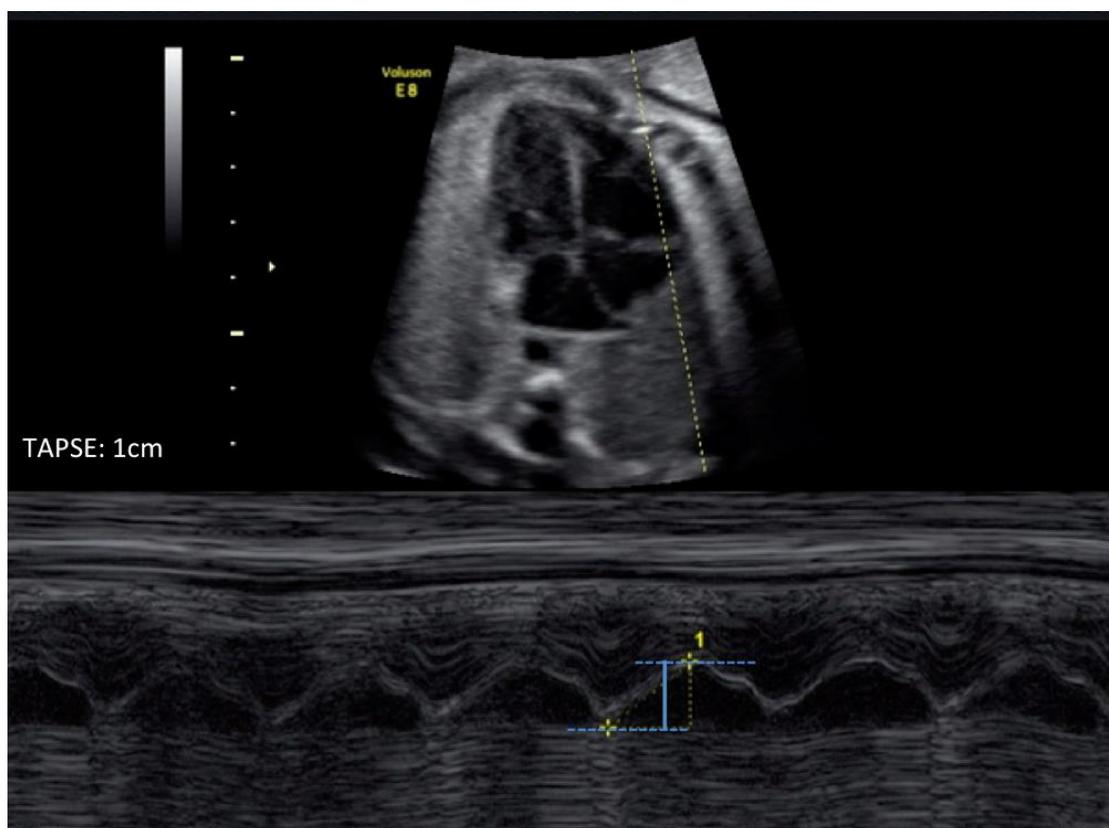


Figura 10 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano apical quatro câmaras. A linha pontilhada do modo M posicionada na porção lateral do anel da valva tricúspide demonstrando no traçado unidimensional o deslocamento do anel durante a sístole (linha pontilhada azul superior) e diástole (linha pontilhada azul inferior). TAPSE: excursão sistólica do plano lateral do anel tricuspídeo (linha contínua em azul).

A avaliação da função cardíaca longitudinal através do MAPSE demonstrou uma boa correlação através da cintilografia em adultos. Porém, essas medidas podem ser subestimadas ou superestimadas, por ser uma medida unidimensional e dependente da posição do transdutor.^(45,46)

Devemos ter cuidado com o parâmetro de deslocamento máximo do anel valvar, pois na população adulta já existe um valor estimado como normal.⁽⁴⁴⁾ Nos grupos infantil e fetal, apesar de existirem curvas de referência, não devemos considerar apenas uma medida isolada. O ideal é o acompanhamento desse ventrículo realizando medidas seriadas desse deslocamento valvar, para definirmos melhor a performance do miocárdio.^(44,46)

Além dos parâmetros de avaliação sistólica abordados, ainda temos os que detectam a velocidade de contratilidade das fibras miocárdicas, derivadas do Doppler tecidual⁽⁵⁾ bem documentadas no feto e a avaliação da deformidade das fibras miocárdicas derivados do “speckle-tracking” que ainda devem ser validadas para o coração fetal.^(5,46)

3.5 Avaliação da função diastólica no coração fetal

A fase diastólica ocupa aproximadamente dois terços do ciclo cardíaco, compreendendo quatro etapas: relaxamento isovolumétrico, fase de enchimento rápido, fase de enchimento lento ou diástase e sístole atrial. Assim sendo, podemos compreender o motivo pelo qual o volume sanguíneo diastólico do ventrículo pode ser transmitido para o átrio e para as veias (veias pulmonares e veias cavas superior e inferior) durante um período relativamente longo.

A avaliação diastólica do coração fetal pode utilizar o fluxo sanguíneo das valvas atrioventriculares, das veias pulmonares e da veia cava inferior, além da determinação do tempo de relaxamento isovolumétrico e avaliação da velocidade das fibras miocárdicas com a técnica de Doppler tecidual.

Para adquirir o fluxo sanguíneo das valvas atrioventriculares e das veias pulmonares, devemos utilizar o plano 4C com o Doppler colorido. O volume-amostra do Doppler pulsado deve apresentar-se com 2mm de abertura.⁽³⁹⁾ Para obtermos a curva espectral dos fluxos sanguíneos da VM e da VT posiciona-se a amostra do Doppler pulsado dentro da cavidade ventricular, imediatamente abaixo da valva^(5,27) (Figura 11). Para obtermos a curva espectral dos fluxos sanguíneos da veia pulmonar posiciona-se a amostra do Doppler pulsado na conexão da veia pulmonar com o átrio esquerdo (Figura 12).^(5,27, 47)

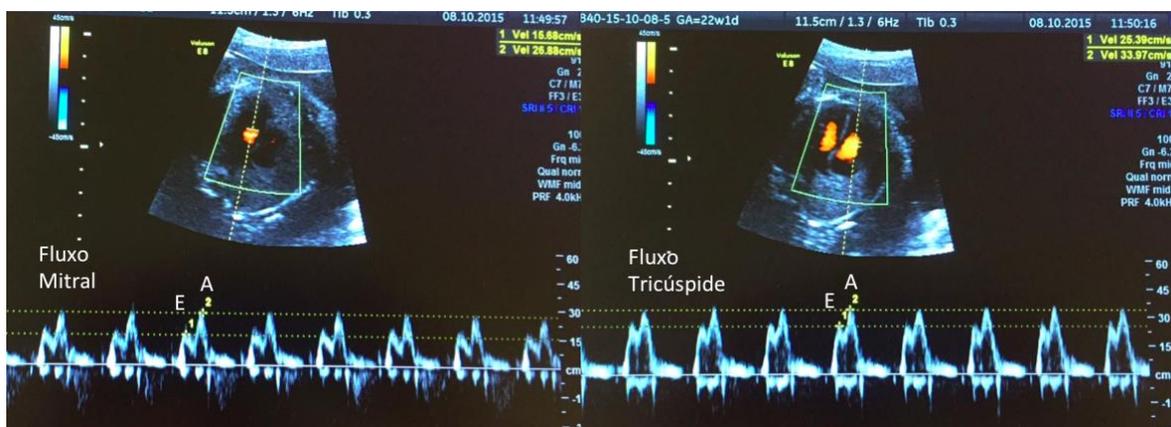


Figura 11 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano quatro câmaras. À esquerda – velocidade do fluxo de entrada mitral com Doppler pulsado. À direita – velocidade do fluxo de entrada tricúspideo com Doppler pulsado. E: onda E; A: onda A.

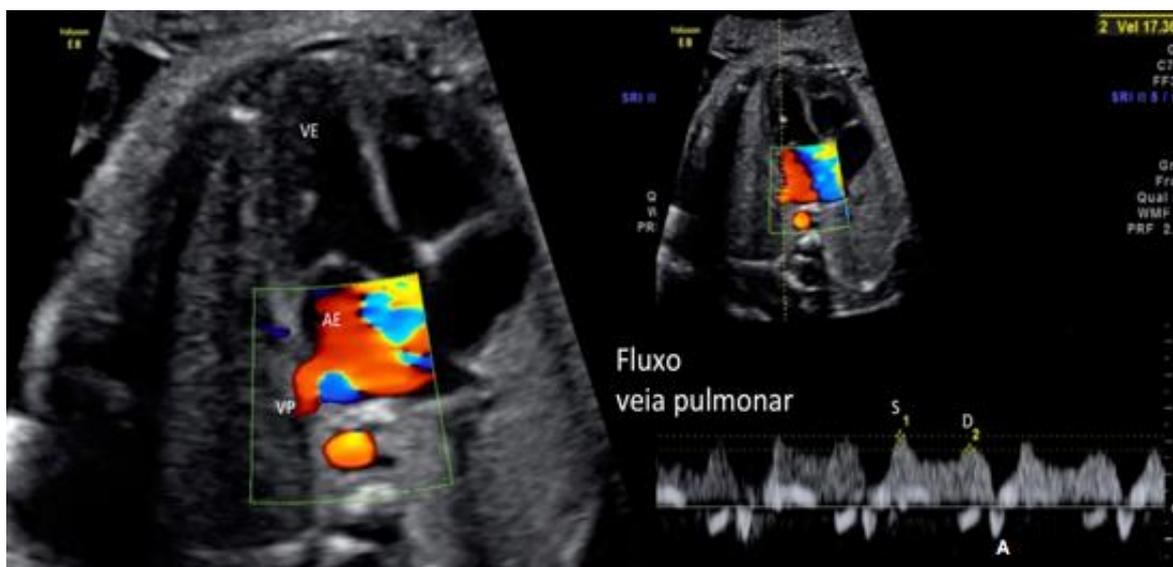


Figura 12 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano quatro câmaras. À esquerda - ampliação da imagem para evidenciar a presença da veia pulmonar chegando no átrio esquerdo com auxílio do Doppler colorido. À direita – curva espectral da velocidade do fluxo de entrada da veia pulmonar com Doppler pulsado. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VP: veia pulmonar; S: pico de velocidade da onda sistólica; D: pico de velocidade da onda diastólica; A: reflete a contração atrial no final da diástole

Para obtermos a curva espectral da veia cava inferior devemos evidenciar a chegada das duas veias cavas no átrio direito através do plano bicaval, no plano sagital do feto. Posiciona-se a amostra do Doppler pulsado na veia cava inferior, com o cuidado para evitar a interferência com o leito vascular das proximidades e mantendo uma angulação máxima de 30 graus.^(5,27) (Figura 13)

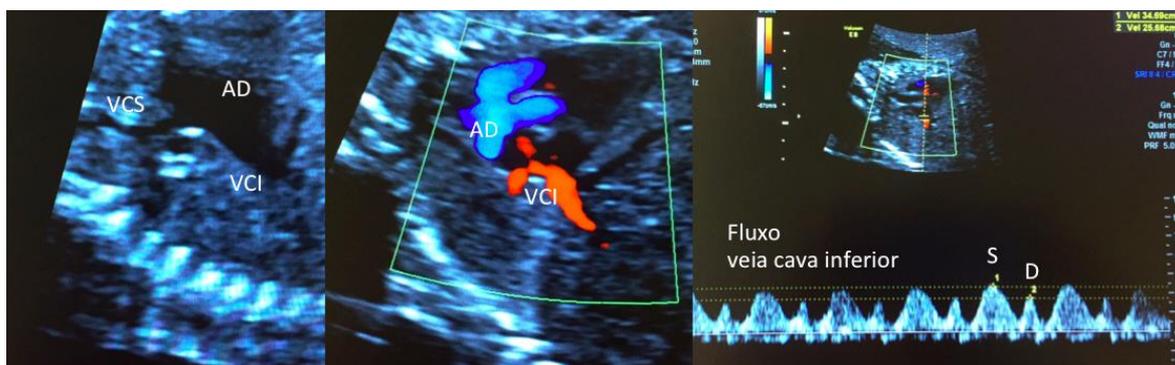


Figura 13 – Corte sagital do tórax fetal evidenciando o plano bicaval. À esquerda - ampliação da imagem bidimensional para evidenciar a presença da veia cava superior e inferior no átrio direito. Ao centro – evidenciando a chegada do fluxo sanguíneo da veia cava inferior no átrio direito com o auxílio do Doppler colorido. À direita – curva espectral da velocidade do fluxo de entrada da veia cava inferior com Doppler pulsado. VCS: veia cava superior; VCI: veia cava inferior; AD: átrio direito; S: pico de velocidade da onda sistólica; D: pico de velocidade da onda diastólica.

O fluxo sanguíneo normal de entrada nos ventrículos consiste numa onda bifásica, no qual o fluxo inicial coincide com a onda E, sendo o período de enchimento passivo do ventrículo, e o fluxo tardio coincidente com a onda A, fase de sístole atrial. Devido a menor complacência ventricular característica do coração fetal, a onda A normalmente excede a onda E, com uma relação $E/A < 1$.⁽³⁹⁾ (Figura 11)

O fluxo sanguíneo normal nas veias em adultos e crianças apresenta duas ondas anterógradas (acima da linha de base: um pico de velocidade sistólico - onda S e um pico de velocidade diastólica - onda D) e uma onda retrógrada (abaixo da linha de base - onda A) (Figura 12).⁽³⁹⁾ A onda S compreende o período sistólico do ventrículo e coincide com período de relaxamento atrial. A onda D ocorre na fase de enchimento rápido do ventrículo durante o período de diástole. (Figuras 12 e 13)

A onda A, geralmente pouco evidente, surge durante a contração atrial no final da diástole e corresponde ao fluxo retrógrado na veia.^(5,39,48)

O fluxo sanguíneo normal nas veias pulmonares em fetos pode apresentar três ondas anterógradas.^(47,49) Como parte do sangue do ducto venoso, ao passar pela veia cava inferior e chegar no átrio direito, é direcionado para o átrio esquerdo através do forame oval, a forma da onda na veia pulmonar é bem semelhante a veia cava inferior e ao do ducto venoso.⁽⁵⁰⁾ Dessa maneira, durante a sístole e o período de enchimento rápido do ventrículo na diástole, através do forame oval pérvio, os fluxos da veia cava inferior e do ducto venoso podem ser influenciados pela pressão do átrio esquerdo, que por sua vez podem sofrer mudanças de acordo com a pressão do ventrículo esquerdo.⁽⁵⁰⁾

Existem poucos estudos na literatura sobre o fluxo sanguíneo normal na veia cava inferior do feto. Os achados mostram um padrão semelhante ao dos adultos e das crianças, apresentando padrão trifásico: onda S – período de sístole ventricular, onda D – período de diástole precoce e onda A – fluxo reverso de contração atrial. Alguns índices são estudados na análise do fluxo da veia cava inferior, como índice de pré-carga (relação da onda A sobre a onda S), índice do pico de velocidade e índice de pulsatilidade ⁽²⁵⁾.

O tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo (TRIV) corresponde ao período inicial da diástole. Podemos obter essa medida através do Doppler pulsado (Figura 14) ou do Doppler tecidual (Figura 15), com a amostra posicionada entre as vias de saída e de entrada ⁽³⁹⁾. A ideia básica dessa medida é registrar o tempo entre o fechamento da valva de via de saída até a abertura da valva atrioventricular. A disfunção diastólica pode existir quando esse tempo de relaxamento está aumentado.^(5,12,26)

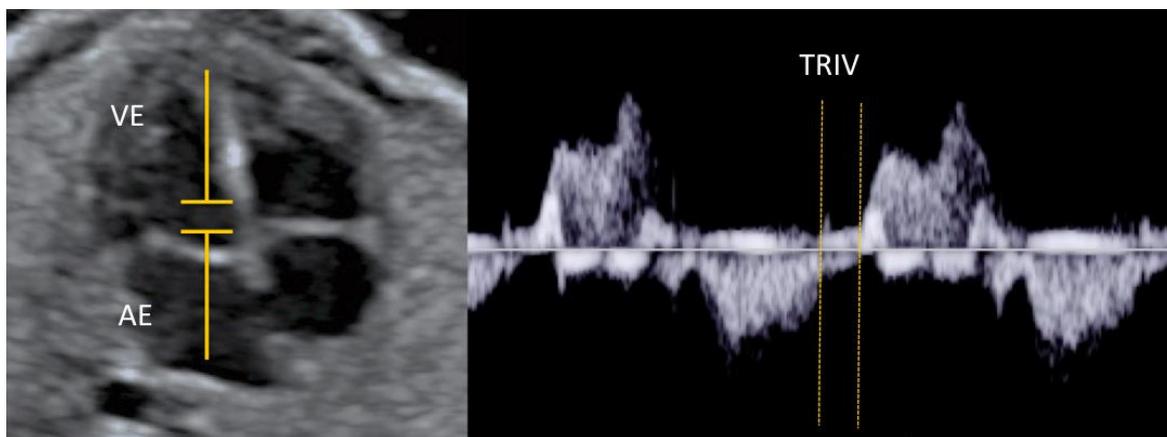


Figura 14 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano de quatro câmaras. Com o posicionamento do volume-amostra na região mais proximal da via de saída ventricular (à esquerda), podemos registrar uma curva espectral que demonstre o fluxo de entrada pela mitral e de saída pela aorta (à direita). O tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo é a distância entre o final do fluxo de saída e o início do fluxo de entrada. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo.

O Doppler tecidual avalia a velocidade do movimento das fibras miocárdicas. O volume-amostra pode ser posicionado na porção lateral do anel valvar mitral, do anel valvar tricuspídeo e na parede septal do anel valvar. A curva espectral obtida demonstra a movimentação sistólica do anel (Sa) e a movimentação diastólica do anel (Ea e Aa).⁽⁵⁾ Dessa forma, também podemos obter dados sobre a função segmentar do coração do feto. (Figura 15)

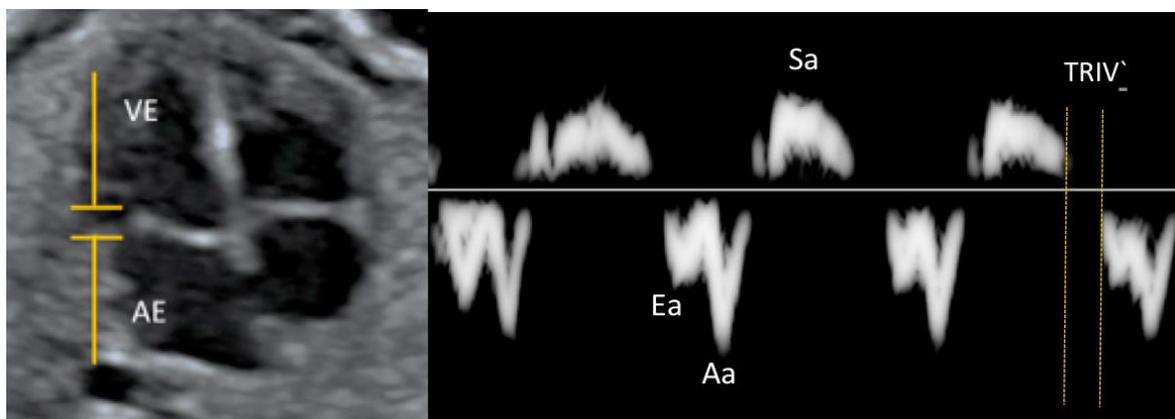


Figura 15 – Corte axial do tórax fetal evidenciando o plano de quatro câmaras. Com o posicionamento do volume-amostra na porção lateral do anel valvar mitral, obtém-se a curva tecidual da movimentação sistólica do anel (Sa) e a movimentação diastólica do anel (Ea e Aa). Com essas ondas podemos também observar o tempo de relaxamento isovolumétrico de ventrículo. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo.

Apesar dessa técnica se mostrar mais sensível que o clássico Doppler espectral e permitir a avaliação da função diastólica segmentar, percebemos algumas dificuldades práticas como na mensuração dos valores e no acesso dessa ferramenta nos equipamentos ultrassonográficos.

Outras técnicas descritas para avaliação cardíaca diastólica do feto são: a relação entre o tempo de sístole e diástole no ciclo cardíaco, a medida do volume do átrio, a medida do índice de pulsatilidade da veia pulmonar e medida da excursão da lâmina do forame oval no feto.^(51,52) Todas essas técnicas devem ser consideradas e são objetos de pesquisa na literatura mundial, pois ainda devem ser validadas para realmente serem incorporadas no cotidiano do ecocardiografista.

Existe ainda o índice de performance miocárdica (IPM ou índice de Tei), que foi desenvolvido em meados da década de 90 para expressar o desempenho ventricular global, inclui parâmetros tanto sistólico quanto diastólico e pode ser aplicado para o ventrículo esquerdo ou direito. O IPM engloba os intervalos de tempo derivados do Doppler: tempo de ejeção (TE- todo o período de ejeção observado ao Doppler), tempo de contração isovolumétrica (TCIV – final da onda A e começo da sístole) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV – final da

sístole e começo da onda E). Com esses valores, obtemos: $IPM = TCIV + TRIV/TE$. A disfunção sistólica está relacionada com o aumento do TCIV ou diminuição do TE. A disfunção diastólica corresponde ao aumento do TRIV. Com isso, o IPM está aumentando tanto na disfunção sistólica quanto na disfunção diastólica. Vários estudos objetivam validar o índice de Tei na avaliação funcional do coração fetal.⁽⁵³⁻⁵⁷⁾

4 REVISÃO DA LITERATURA

Nas décadas de 1940 e 1950 surgiram vários estudos experimentais sobre a embriologia e a hemodinâmica cardíaca fetal em seres vivos.^(27,58,59) Entretanto, somente em meados da década de 1950 que começou a compreensão da cardiologia fetal em seres humanos, com ênfase na interação materno-fetal.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ Na década de 1970, o termo ecocardiograma fetal foi utilizado pela primeira vez por Kratochwil.⁽⁶³⁾ Winsberg e Egeblad et al. avaliaram a associação entre os planos ecocardiográficos do feto e do recém-nascido e Baumgarten et al. foram os primeiros a publicar sobre alguma alteração funcional considerando os distúrbios do ritmo cardíaco fetal.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ Allan et al. correlacionaram a anatomia cardíaca fetal com os planos cardíacos ecocardiográficos básicos para a detecção de DCC.⁽⁶⁷⁾ Kleinman et al. documentaram sobre as arritmias fetais chamando atenção como uma das causas mais comuns de hidropisia não imune.⁽⁶⁸⁾

Desde então, vem acontecendo um grande avanço na ecocardiografia fetal através do surgimento de novas ferramentas como o Doppler pulsado, contínuo e colorido e, na década de 1990, o aparecimento da ultrassonografia 3D.⁽²⁷⁾

A ecocardiografia fetal 2D foi padronizada, no princípio, para as gestantes de alto risco.⁽⁶⁹⁾ Os fatores considerados de risco são classificados em maternos e fetais. Os fatores maternos são: idade materna avançada (a partir de 35 anos)⁽⁷⁰⁾, história familiar de DCC, história familiar de síndrome genética (por exemplo: síndrome de Noonan, Marfan, Holt-Oram, DiGeorge / velocardiofacial, Williams e Ellis-Van Creveld) doença metabólica pré-existente (diabetes gestacional e fenilcetonúria), história de infecção (parvovírus, rubéola e coxsackie) ou de exposição a teratógenos durante a gestação (retinoides, fenitoina, carbamazepina, lítio e ácido valproico), presença de anticorpos maternos (anti-Ro e anti-La) e fertilização in vitro.^(27,28, 71-74) Os fatores de risco por causas fetais são: suspeita de anomalia fetal cardíaca ou extracardíaca (considerando a translucência nucal aumentada), cromossomopatias, gestação múltipla monocoriônica, suspeita de arritmia fetal, hidropisia ou serosites e restrição de crescimento intrauterino.^(27,28, 71-74) Após vários estudos demonstrando uma incidência mais elevada de DCC em gestantes de baixo risco em relação as grávidas de alto risco, alguns grupos defenderam a realização do ecocardiograma fetal para todas as gestantes.^(75,76)

O ecocardiograma 2D com o auxílio do Doppler colorido e do Doppler pulsado nos permite registrar as ondas do fluxo sanguíneo em várias estruturas do coração. No feto, esses fluxos podem traduzir o seu estado hemodinâmico e a interação uteroplacentária na circulação materno-fetal. As ondas do fluxo sanguíneo podem ser avaliadas através da medida do pico máximo de velocidade, em função do tempo em que esta onda atinge o pico máximo de velocidade, calculando a integral de tempo-velocidade ou relacionando esses valores para obter índice de pulsatilidade, por exemplo. Para uma interpretação adequada na variação dessas medidas é necessário um conhecimento apurado dos valores normais. Pensando nisso, vários estudos registram os valores de referência dos fluxos sanguíneos nas diversas maneiras em que podem ser feitas essas medidas. A aplicação de equações de escore Z, normalizando as curvas de referência nas medidas funcionais, está sendo um desafio na literatura atual, contudo, com poucos estudos abordando esse tema.

4.1 Valores de referência para as medidas cardíacas funcionais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional em fetos normais

Para esta revisão de literatura foi realizada uma estratégia de busca na base PubMed para identificação de artigos publicados na língua inglesa entre os anos de 1990 e 2018. O objetivo foi identificar estudos pertinentes sobre avaliação funcional do coração de fetos em humanos através do ecodopplercardiograma bidimensional. Os seguintes termos “Mesh” foram utilizados: “fetal heart”, “echocardiography”, “function” and “reference values”. Foram encontrados 119 artigos relacionados com os termos da pesquisa. Excluímos estudos relacionados com Doppler tecidual, ecocardiograma tridimensional, estudos que não foram relevantes ao tema e os estudos onde não foi possível analisar o texto completo. Incluímos apenas os estudos em fetos normais com gestantes sem doenças crônicas.

Dentre os vários estudos existentes sobre a hemodinâmica cardiovascular fetal, 15 foram os mais relevantes ao tema da nossa pesquisa que abordaram os valores de referência para as medidas do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito, para as medidas das ondas E e A das valvas atrioventriculares e das ondas S e D das veias pulmonares e cava inferior realizados através do ecocardiograma fetal com Doppler (Anexo 1). A partir do conhecimento dos valores normais dessas medidas podemos sugerir como acontece o desenvolvimento cardíaco funcional do feto.

De maneira geral, os autores concordam ao relatar um aumento do débito cardíaco esquerdo e direito ao longo do crescimento fetal, mantendo sempre o débito cardíaco do ventrículo direito maior em relação ao esquerdo, caracterizando-o como um ventrículo sistêmico durante todo o período intrauterino.^(22,23,42)

Foram relacionados três estudos que avaliam os fluxos sanguíneos das valvas mitral e tricúspide, e estes, apresentam algumas controvérsias^(17,77). Rozmus-Warcholinska et al e Hecher et al observaram que as ondas E e A aumentavam com a idade gestacional.^(17,78) Harada et al encontraram a onda E aumentando ao longo da gestação e a onda A demonstrando-se constante nas valvas mitral e tricúspide, sugerindo uma possível maturação dos ventrículos em período mais tardio da gestação ou após o parto⁽⁷⁷⁾. Dessa forma, notamos que ainda existem diferenças com relação ao padrão dos fluxos nas valvas atrioventriculares e essa avaliação pode ser importante para a interpretação dos acontecimentos hemodinâmicos no coração do feto.

Dentre os seis estudos relacionados com a avaliação das veias pulmonares, cinco deles demonstraram aumento no pico de velocidade nas ondas S e D durante todo o período gestacional.⁽⁷⁹⁻⁸³⁾ Brezinka et al. avaliaram o fluxo da veia pulmonar considerando tempo de ejeção, de enchimento, de contração e relaxamento isovolumétrico. Com esse parâmetro de avaliação, concluíram que não haviam mudanças no padrão do fluxo da veia pulmonar ao longo da gestação.⁽⁸⁴⁾ Percebemos aqui, outro ponto na literatura em que podemos nos questionar sobre qual momento em que realmente haveria uma maturação dos ventrículos: período pós-natal ou período tardio da gestação.

Os fluxos na veia cava inferior foram estudados de forma ainda limitada em 4 trabalhos, provavelmente pela dificuldade em se alinhar o Doppler pulsado de forma apropriada. Segundo as pesquisas, as ondas S e D aumentam com o avançar da gestação, sendo justificado pela queda da resistência placentária e o aumento do débito cardíaco, ocasionando maior força de sucção na veia cava inferior e maior aumento das ondas S e D com o crescimento do feto.^(18,24,25,78)

A elaboração de equações para o cálculo do escore Z é bem determinada nas medidas estruturais do coração fetal, porém quando consideramos as medidas funcionais, observamos poucos dados na literatura. Foram encontrados apenas três artigos que nos mostram sobre essas equações nas medidas funcionais do coração fetal utilizando a técnica bidimensional por meio do Doppler pulsado (Anexo 1).

Axt-Fliedner et al, por meio de um estudo realizado em 2005 na Alemanha, encontrou algumas características nos fluxos sanguíneos da veia cava inferior, ducto venoso e veia hepática direita⁽²⁴⁾. Foram observados 329 fetos, entre 20 e 42 semanas de gestação e, em relação a veia cava inferior, pertinente ao nosso interesse de pesquisa, demonstraram aumento das ondas S e D ao longo da idade gestacional. Através dos valores encontrados na veia cava inferior, desenvolveram equações para estimar o escore Z.⁽²⁴⁾

Coincidentemente, nesse mesmo ano de 2005, houve a publicação da pesquisa mais seguida na atualidade sobre escore Z das medidas estruturais do coração fetal.⁽²⁰⁾ Scheneider et al estudaram 17 medidas cardíacas estruturais em 130 fetos, entre 15 e 39 semanas e, após equações de regressão, desenvolveram fórmulas de escore Z muito utilizadas na prática ecocardiográfica.⁽²⁰⁾

Vimpeli et al, em 2009, desenvolveram cálculo para estimar a equação da curva do percentil das medidas do débito cardíaco do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito. Foram estudados 143 fetos, no período de 11 a 20 semanas de gestação e não foi desenvolvido escore Z através dessa curva de referencia.⁽²³⁾

Luewan et al., em 2012, apresentaram o maior estudo encontrado para o desenvolvimento de equações para o escore Z, com avaliação da veia cava

inferior em 645 fetos entre 12 e 40 semanas de gestação. O padrão do fluxo da veia cava inferior foi estudado através do índice de pulsatilidade, pico de velocidade e índice de pré-carga. As equações do escore Z foram desenvolvidas para estas medidas que diferem das medidas do nosso estudo.⁽²⁵⁾

Mais recentemente, em 2016, Gagnon et al. publicaram um trabalho que apresenta o maior número de variáveis medidas com desenvolvimento do cálculo para o escore Z. Foram 104 fetos entre 18 e 39 semanas, com 57 medidas, dentre elas estruturais e funcionais, incluindo medidas do débito cardíaco dos ventrículos, dos fluxos das valvas atrioventriculares e da cava inferior, exceto as medidas das veias pulmonares. As equações demonstradas sofreram várias funções de transformação como tentativa de se aproximar de uma distribuição normal, com isso, as fórmulas ficaram com aspecto extenso e com difícil interpretação.⁽²²⁾

Por existirem poucos estudos abordando o escore Z nas medidas funcionais no coração fetal e, como estes ainda apresentam limitação amostral e equações de pouca aplicabilidade, nosso desafio foi, portanto, desenvolver equações mais didáticas para estimar o escore Z das medidas funcionais do coração fetal em uma população amostral significativa. Com o acúmulo de informações sobre medidas estruturais e funcionais normais do coração fetal, o uso do escore Z se tornará cada vez mais parte do cotidiano da prática ecocardiográfica fetal do mesmo modo que vem acontecendo na faixa etária pediátrica e adulta.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Desenho do estudo

Realizou-se um estudo unicêntrico, prospectivo, transversal, com fetos normais entre 24 e 34 semanas de gestação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (Anexo 2), sendo que as gestantes que se enquadraram aos critérios de inclusão e que concordaram na participação voluntária assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Anexo 3)

5.2 Seleção das pacientes

As gestantes foram recrutadas a partir de amostra não selecionada no período de janeiro de 2017 a março de 2018. Aquelas que realizavam pré-natal na cidade de Manaus-AM, através do Sistema Único de Saúde, foram encaminhadas para uma clínica privada que realiza serviços de Cardiologia Fetal, de acordo com a presença ou não de algum fator de risco para DCC, sem fins lucrativos (Anexo 4). Os exames ultrassonográficos obstétricos foram realizados em outros serviços por colegas médicos com formação em ultrassonografia.

5.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

1. Gestação única, feto vivo;
 2. Idade gestacional definida segundo a data da última menstruação (DUM) e confirmada por ultrassonografia realizada até a 13^a semana;
 3. Idade gestacional entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação;
-

4. Ausência de malformação fetal ao exame de ultrassom, bem como a exclusão de alteração cardíaca anatômica ou funcional (pela avaliação qualitativa) por meio da ecocardiografia fetal.

5.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para a realização das curvas de referência foram:

1. Fetos com distúrbios de condução do feixe cardíaco – arritmias;
2. Condições maternas que impossibilitem uma adequada obtenção da imagem cardíaca fetal, como presença de cicatrizes abdominais e obesidade grau 3 (índice de massa corporal - IMC > 35kg/m²);
3. Doença materna crônica como hipertensão arterial, diabetes mellitus, nefropatias, colagenoses e outras;
4. Gestantes tabagistas ou usuárias de drogas ilícitas;
5. Fetos hidrópicos;
6. Oligoamnio e/ou polidramnio (índice de líquido amniótico - ILA abaixo do percentil 5 ou acima do percentil 95, respectivamente, segundo a tabela proposta por Moore e Cayle⁽⁸⁵⁾);
7. Fetos com restrição de crescimento intrauterino ⁽⁸⁶⁾

5.5 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho da amostra foi baseado no preceito de Royston, segundo o qual para a construção de valores de referência para parâmetros fetais requerendo 90% de variação entre os percentis 5 e 95 de distribuição, uma amostra de 20 casos por semana seria o recomendado.⁽⁸⁷⁾ Como foram analisados 10 semanas (período gestacional de 24 a 34 semanas), o número amostral seria de aproximadamente 200 fetos.

5.6 Variáveis de análise

Foram coletadas informações sobre as características da população estudada: idade materna, idade gestacional, IMC, raça (branca, parda e negra), escolaridade (superior completo e incompleto, ensino médio e fundamental), tipo de indicação para a realização do exame, histórico gestacional, presença de malformação fetal, presença de diabetes. (Anexo 4)

As variáveis funcionais medidas foram: débito cardíaco do VE, débito cardíaco do VD, os picos do fluxo sanguíneo da valva mitral e da valva tricúspide com a medida da onda E e da onda A, os picos do fluxo sanguíneo de pelo menos uma veia pulmonar com a medida da onda S e da onda D e os picos do fluxo sanguíneo da veia cava inferior com a medida da onda S e da onda D.

5.7 Definição de termos e variáveis

5.7.1 Definição de termos

Devemos esclarecer alguns conceitos para melhor compreensão do estudo:

1. Medidas cardíacas funcionais do feto: são medidas cardíacas destinadas à interpretação da função cardíaca fetal. Englobamos nesse estudo as medidas do débito cardíaco do VE e VD, medidas das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide e das ondas S e D das veias pulmonares e cava inferior;
 2. Medidas cardíacas estruturais do feto: são as medidas cardíacas que avaliam a dimensão das estruturas do coração fetal, como por exemplo o diâmetro da valva aórtica, da valva pulmonar, da valva mitral e da valva tricúspide.
-

5.7.2 Definição das variáveis

As variáveis quantitativas dos dados clínicos foram a idade das gestantes, idade gestacional no momento de realização do ecocardiograma fetal, IMC e histórico gestacional. As variáveis qualitativas dos dados clínicos foram raça das gestantes, nível de escolaridade e indicação para a realização do ecocardiograma fetal. Dentre os dados ecocardiográficos, o estudo apresentou apenas variáveis quantitativas: as medidas de débito cardíaco de VE e VD, medidas do pico de velocidade dos fluxos das valvas mitral e tricúspide, das veias pulmonares e cava inferior.

As variáveis dependentes foram as medidas de débito cardíaco de VE e VD, medidas do pico de velocidade dos fluxos das valvas mitral e tricúspide, das veias pulmonares e cava inferior. A variável independente foi o tempo de gestação na realização do ecocardiograma fetal estimado em semanas.

5.8 Método

O estudo foi realizado no aparelho da marca Vivid 7 (General Electric, Horten, Norway) equipado com o transdutor convexo (3.5C) e setorial (3S e 7S). Os exames cardíacos fetais foram realizados por apenas um examinador (L.A.R.A.), médica cardiologista pediátrica com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Título de Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo e com experiência de 10 anos em ecocardiografia pediátrica e fetal.

Todas as gestantes que foram encaminhados ao serviço e aceitaram participar do estudo realizaram um ecodopplercardiograma completo, com a análise anatômica e funcional. Após a confirmação da normalidade do coração fetal, foram coletados os dados clínicos e ecocardiográficos do protocolo deste estudo. (Anexo 5)

Em relação aos dados ecocardiográficos, as imagens adquiridas foram armazenadas no próprio aparelho e em disco digital versátil (DVD), para posterior análise detalhada caso fosse necessário.

5.9 Protocolo do estudo

O protocolo do estudo foi dividido em dados clínicos e dados ecocardiográficos (Anexo 5). Entre os dados clínicos, registramos nome da gestante, idade, raça, nível de escolaridade, peso, altura, histórico gestacional, idade gestacional e indicação para a realização do ecocardiograma fetal. Com relação aos dados ecocardiográficos, foi realizado o exame completo seguindo o método sistematizado pela análise segmentar sequencial e, posteriormente, registradas as medidas funcionais das variáveis do estudo.

5.9.1 Avaliação da função sistólica do feto por meio do ecodoppler-cardiograma bidimensional

O parâmetro de avaliação sistólica do feto através do ecodoppler cardiograma 2D utilizado neste estudo foi o débito cardíaco (Figuras 8 e 9). O débito cardíaco é a quantidade de sangue bombeada por cada ventrículo em um minuto. É o resultado do produto da frequência cardíaca com o volume sistólico ejetado pelo ventrículo, apresentando dessa forma uma relação diretamente proporcional com a fração de ejeção.

Para estimar o débito cardíaco através do ecodoppler cardiograma 2D, utilizamos os valores da integral de tempo-velocidade (ITV), da medida da via de saída do VE e do VD e da frequência cardíaca do feto. O ITV e a frequência cardíaca foram realizados pelo Doppler pulsado e a medida das vias de saída dos ventrículos através da imagem 2D das estruturas cardíacas (Figuras 8 e 9). O débito cardíaco fetal é igual ao produto da frequência cardíaca fetal, do ITV do

estudo a melhor curva espectral captada, considerando o ângulo entre a amostra do Doppler pulsado e o sentido do fluxo sanguíneo o mais tangencial possível (menor que 30 graus).

5.9.2 Avaliação da função diastólica do feto por meio do ecodoppler-cardiograma bidimensional

Os parâmetros de avaliação diastólica do feto através do ecodoppler cardiograma 2D a serem utilizados neste estudo foram: os picos de velocidade da curva espectral das valvas atrioventriculares (onda E e onda A), da veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar (onda S e onda D) (Figuras 11,13 e 12, respectivamente).

Para a interpretação da função diastólica do VE, foi considerada a curva espectral na valva mitral e de pelo menos uma veia pulmonar (Figuras 11 e 12, respectivamente). Enquanto que a avaliação da função diastólica do VD foi estimada pela curva do fluxo sanguíneo da valva tricúspide e da veia cava inferior. (Figuras 11 e 13)

No plano 4C, foi utilizado o Doppler colorido para auxiliar no posicionamento da amostra do Doppler pulsado, sendo localizado imediatamente abaixo da valva mitral e da valva tricúspide. Registramos a curva espectral do fluxo sanguíneo, sendo acionado o botão de medidas do ecocardiógrafo e feito as medidas da onda E e da onda A. (Figura 11)

As veias pulmonares são avaliadas ainda nesse mesmo plano 4C, mantendo o Doppler colorido localizado principalmente na região de desembocadura das veias pulmonares, ajustado o Doppler colorido para uma baixa frequência de repetição do pulso (FRP) para melhor caracterização do fluxo venoso, já que possui baixas velocidades de fluxo sanguíneo. A partir do momento que foi visibilizado uma veia pulmonar, o Doppler pulsado foi ativado, colocando a amostra do Doppler próximo da desembocadura da veia pulmonar. Foi registrada uma curva espectral da veia pulmonar e medido a onda S e a onda D. (Figura 12)

O fluxo da veia cava inferior foi visibilizado no plano sagital do feto, onde pôde-se demonstrar o plano bicaval. Nesse plano, foi ativado o Doppler colorido com o FRP baixo, deixado a amostra do Doppler pulsado localizado na veia cava inferior obedecendo o ângulo limite de aquisição adequada da curva (menor que 30 graus) e com cuidado para não haver interferência de veias localizadas nas proximidades. Curva espectral da veia cava inferior foi adquirida e, posteriormente, medida a onda S e a onda D. (Figura 13)

5.10 Análise estatística

Todos os dados foram coletados e transferidos para uma planilha do programa Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA). A análise estatística foi realizada por meio do programa STATA/IC 12.1 (College Station, TX, EUA) do MacBook (Apple Inc., Cupertino, CA, EUA).

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória dos dados ecocardiográficos usando gráficos de dispersão e tabelas de medidas resumo. Devido ao grande número de dados, esta análise foi conduzida para avaliarmos possíveis discrepâncias no banco de dados. Dados discrepantes encontrados foram reavaliados e corrigidos. Algumas variáveis ecocardiográficas apresentaram medidas faltantes. Como nossa amostra apresentou um número satisfatório, não consideramos a imputação de dados.

Realizou-se uma análise descritiva da população estudada, relatando os números absolutos e relativos para as variáveis qualitativas e as médias com suas variabilidades (desvio-padrão e/ou amplitude) nas variáveis quantitativas. Com os dados ecocardiográficos, foram determinados os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 para cada idade gestacional, por semanas inteiras, segundo o proposto por Altman e Chitty.⁽⁸⁸⁾ As curvas dos percentis 10, 50 e 90 foram construídas para cada variável em função da idade gestacional em semanas.

Para avaliar a normalização dos dados, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk e a avaliação pelo histograma em todas as variáveis funcionais (Anexo 6). O valor de $p < 0,05$ indicou que a grande maioria dos dados se afastavam da curva normal. Foram aplicadas funções de transformação “ $f(x)$ ” (como exemplo: logaritmo e raiz quadrada) para reduzir desvios em relação ao que seria esperado de uma distribuição normal. A regressão linear foi utilizada para avaliar a relação entre as medidas funcionais e a idade gestacional. As equações de escore Z foram geradas respeitando os valores de $p < 0,05$ e o coeficiente de determinação ($R^2 \neq 0$).

As variáveis independentes da idade gestacional apresentaram equações do escore Z desenvolvidas pela média e pelo desvio-padrão das medidas originais ou dos resíduos das medidas normalizadas. As variáveis dependentes da idade gestacional apresentaram equações de escore Z geradas a partir da relação entre os resíduos dos valores normalizados e a regressão linear dos dados obtidos dividido pelo respectivo desvio-padrão.

Dessa forma, foram apresentadas as fórmulas de escore Z para as medidas do débito cardíaco do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, para as ondas “E” e “A” das valvas mitral e tricúspide e para as ondas “S” e “D” das veias pulmonar e cava inferior.

Para o cálculo amostral da avaliação da reprodutibilidade, consideramos a hipótese nula de 0,5 ($R_0 = 0,5$) e hipótese alternativa de 0,7 ($R_1 = 0,7$), para um alfa de 0,05 e poder de 80%, obtivemos o número de 63 amostras para serem observados por dois examinadores^(89,90). O segundo examinador (W.S.R.), médico ultrassonografista, com mais de 5 anos de experiência, realizou todas as medidas estudadas em fetos selecionados de forma aleatória a partir do site *www.randomizer.org*. Ambos os examinadores estavam cegos. Para os cálculos de confiabilidade foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) com seus respectivos intervalos de 95% de confiança. Valores menores que 0,5 foram indicativos de pouca confiabilidade, valores entre 0,5 e 0,75 indicaram confiabilidade moderada, valores entre 0,75 e 0,90 representaram boa confiabilidade e valores acima de 0,90 demonstraram confiabilidade excelente.⁽⁹⁰⁾

6 RESULTADOS

6.1 População de Estudo

O perfil de recrutamento realizado nesse estudo está registrado na figura 16.

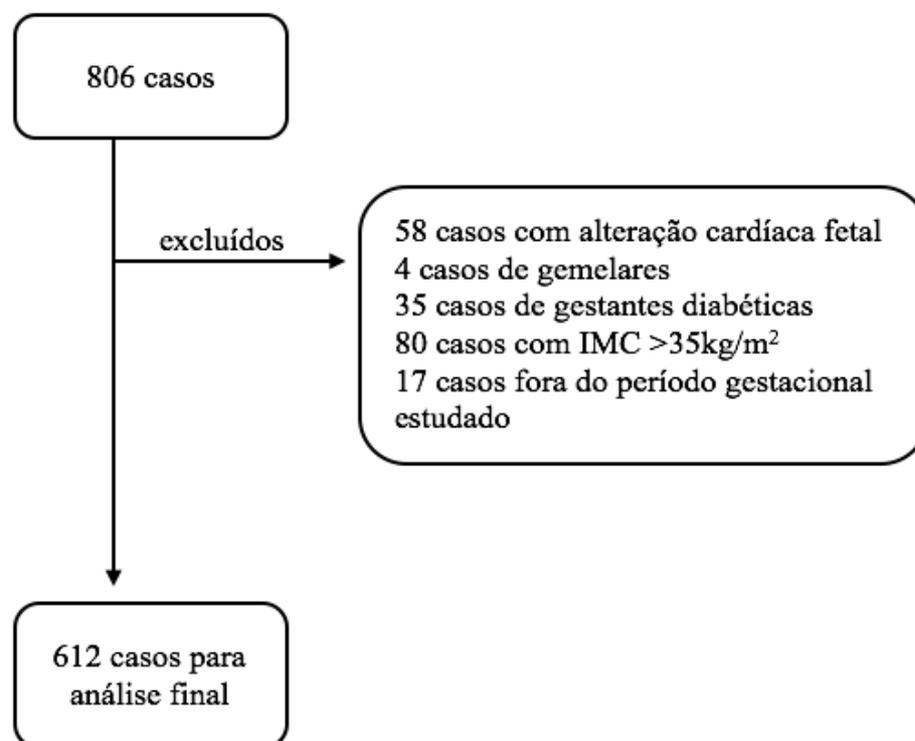


Figura 16 – Fluxograma do estudo.

Realizou-se 806 ecocardiogramas fetais no período de coleta dos dados. Cinquenta e oito casos foram excluídos após a identificação de alguma alteração cardíaca no feto, 80 gestantes também foram retiradas da análise por apresentarem IMC elevado, dentre elas, coincidentemente, algumas eram diabéticas. Foram excluídos 17 casos por estarem fora do período gestacional estudado. Um total de 612 gestantes foram incluídas na análise final.

A idade média das gestantes foi de $29,2 \pm 5,8$ anos, sendo que 19,8% apresentavam idade ≥ 35 anos. O índice de massa corporal médio foi de $27,7 \text{ kg/m}^2$. O nível de escolaridade mais evidente foi de superior completo e ensino médio (42,2% e 38,4%, respectivamente). A idade gestacional média da

realização do ecocardiograma fetal foi de 29 semanas. Aproximadamente dois terços das gestantes apresentavam cor parda (65%). Quase 80% das gestantes realizaram o rastreamento por rotina, 15% por risco materno, 1,1% por risco fetal e 1,6% por risco familiar. Em relação a paridade, 47,4% eram nulíparas e 52,6%, múltiparas (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da população de estudo (n = 612)

| Variáveis | |
|--|------------|
| Idade materna, em anos (média, DP) | 29,2 ± 5,8 |
| Idade materna ≥35 anos, n (%) | 107 (19,8) |
| IG do ECO fetal, em semanas (média, DP) | 29,7 (2,4) |
| Índice de massa corporal, em kg/m ² (média, DP) | 27,7 (3,5) |
| Raça, n (%) | |
| Branca | 186 (30) |
| Parda | 403(65) |
| Negra | 22(3,6) |
| Escolaridade, n (%) | |
| Superior completo | 257 (42,2) |
| Superior incompleto | 100 (16,4) |
| Ensino médio | 234 (38,4) |
| Ensino fundamental | 18 (2,9) |
| Indicação do ECO fetal | |
| Rotina | 500 (81,7) |
| Risco materno | 92 (15) |
| Risco fetal | 7 (1,1) |
| Risco familiar | 10 (1,6) |
| Histórico gestacional, n (%) | |
| Nulípara | 290 (47,4) |
| Múltipara | 322 (52,6) |

IG = idade gestacional; ECO = ecocardiograma; DP = desvio padrão; n = número absoluto; (%) = número relativo.

6.2 Determinação dos percentis das medidas funcionais do coração de fetos normais por meio do ecodoppler cardiograma bidimensional

Nesta análise descritiva dos dados, vamos apresentar os percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 das medidas do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito e para os picos de velocidade da curva espectral nas valvas mitral e tricúspide, na veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar nos fetos normais entre 24 a 34 semanas e 6 dias de gestação.

O débito cardíaco dos ventrículos apresentou aumento de acordo com o avançar da idade gestacional em todos os percentis. Apesar de algumas idades gestacionais demonstrarem uma pequena queda no valor, notamos que existe um real aumento do débito cardíaco, tanto no VE como no VD (Tabelas 2 e 3). A regressão linear mostrou uma associação moderada, com R^2 : 0,31 e 0,33, para o VD e para o VE, respectivamente e $p < 0,001$ (Tabela 4).

Para a relação do débito cardíaco VD/VE observamos o valor de $1,8 \pm 0,7$. Assim, registramos que o débito cardíaco do VD é realmente predominante em relação ao VE durante todo o período de 24 a 34 semanas e 6 dias de gestação.

Tabela 2 – Percentil do débito cardíaco do ventriculo esquerdo (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 24 | 28 | 86 | 99 | 112 | 129 | 156 | 191 | 207 |
| 25 | 22 | 95 | 96 | 139 | 180 | 216 | 245 | 263 |
| 26 | 45 | 140 | 162 | 175 | 202 | 242 | 307 | 336 |
| 27 | 66 | 134 | 145 | 178 | 200 | 256 | 300 | 338 |
| 28 | 75 | 162 | 172 | 196 | 240 | 272 | 339 | 379 |
| 29 | 72 | 138 | 155 | 209 | 254 | 326 | 358 | 408 |
| 30 | 101 | 180 | 208 | 241 | 281 | 329 | 381 | 407 |
| 31 | 73 | 142 | 204 | 239 | 287 | 337 | 401 | 484 |
| 32 | 51 | 185 | 195 | 223 | 291 | 354 | 464 | 551 |
| 33 | 38 | 213 | 219 | 263 | 310 | 360 | 485 | 640 |
| 34 | 17 | 272 | 321 | 361 | 387 | 490 | 604 | 673 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número absoluto de gestantes; P = percentil

Tabela 3 – Percentil do débito cardíaco do ventrículo direito (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| 24 | 28 | 150 | 153 | 197 | 226 | 252 | 306 | 329 |
| 25 | 22 | 178 | 196 | 263 | 309 | 359 | 416 | 429 |
| 26 | 45 | 196 | 227 | 255 | 325 | 402 | 482 | 554 |
| 27 | 67 | 209 | 244 | 287 | 339 | 451 | 539 | 567 |
| 28 | 75 | 255 | 273 | 331 | 441 | 526 | 594 | 629 |
| 29 | 72 | 272 | 294 | 351 | 439 | 568 | 656 | 711 |
| 30 | 97 | 285 | 324 | 399 | 502 | 647 | 752 | 833 |
| 31 | 74 | 273 | 339 | 444 | 519 | 661 | 755 | 824 |
| 32 | 50 | 300 | 336 | 461 | 545 | 692 | 747 | 820 |
| 33 | 36 | 295 | 409 | 539 | 586 | 791 | 1015 | 1147 |
| 34 | 17 | 376 | 387 | 458 | 593 | 863 | 1153 | 1281 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número absoluto de gestantes; P = percentil

Tabela 4 – Parâmetros das regressões lineares entre a idade gestacional e as variáveis transformadas

| Variáveis | β | Intercepto | p | R ² |
|------------------|---------|------------|--------|----------------|
| DC _{VE} | 0,634 | -2,312 | <0,001 | 0,31 |
| DC _{VD} | 0,943 | -6,053 | <0,001 | 0,33 |
| VM _E | 0,018 | 5,308 | 0,094 | 0,005 |
| VM _A | -0,003 | 7,140 | 0,799 | 0,000 |
| VT _E | 0,712 | 17,916 | <0,001 | 0,040 |
| VT _A | 0,274 | 45,315 | 0,099 | 0,005 |
| VP _S | 0,044 | 4,136 | <0,001 | 0,029 |
| VP _D | 0,011 | 2,847 | 0,016 | 0,011 |
| VCI _D | 0,075 | 2,908 | <0,001 | 0,033 |
| VCI _S | 0,087 | 3,986 | <0,001 | 0,057 |

DC = débito cardíaco; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; VM = valva mitral; VT = valva tricúspide; E = onda E; A = onda A; VP = veia pulmonar; VCI = veia cava inferior; S = onda S; D = onda D; β = constante multiplicadora

Ao avaliarmos o percentil do pico de velocidade do fluxo sanguíneo na curva espectral das valvas mitral e tricúspide através da onda E e da onda A, observamos que não houve diferença significativa entre os valores com o avançar da idade gestacional (Tabelas 4, 5 e 6). Apesar da onda E da VT apresentar um $p < 0,001$, o R^2 ficou muito próximo de zero.

A relação E/A das valvas mitral e tricúspide apresentaram um valor médio de 0,6 e 0,7 com desvio-padrão de 0,13 e 0,12, respectivamente. Assim, registramos que a onda A é realmente predominante em relação à onda E nas valvas mitral e tricúspide durante todo o período de 24 a 34 semanas e 6 dias de gestação.

Tabela 5 – Percentil da velocidade do fluxo sanguíneo da valva mitral através da onda “E” e da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | onda | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 24 | E | 28 | 18 | 19 | 23 | 25 | 30 | 38 | 42 |
| | A | 28 | 32 | 34 | 37 | 42 | 50 | 58 | 59 |
| 25 | E | 22 | 24 | 24 | 26 | 31 | 34 | 36 | 36 |
| | A | 22 | 39 | 40 | 42 | 45 | 50 | 55 | 57 |
| 26 | E | 45 | 23 | 24 | 26 | 33 | 37 | 41 | 41 |
| | A | 45 | 29 | 31 | 43 | 50 | 55 | 60 | 66 |
| 27 | E | 67 | 24 | 24 | 31 | 35 | 40 | 44 | 48 |
| | A | 67 | 37 | 41 | 45 | 50 | 54 | 60 | 64 |
| 28 | E | 75 | 25 | 27 | 30 | 34 | 38 | 42 | 43 |
| | A | 75 | 39 | 42 | 44 | 49 | 56 | 60 | 62 |
| 29 | E | 73 | 24 | 26 | 31 | 34 | 38 | 42 | 46 |
| | A | 72 | 36 | 39 | 44 | 50 | 54 | 59 | 61 |
| 30 | E | 104 | 23 | 25 | 28 | 34 | 39 | 43 | 48 |
| | A | 104 | 34 | 37 | 42 | 49 | 56 | 61 | 64 |
| 31 | E | 76 | 23 | 25 | 29 | 35 | 40 | 49 | 52 |
| | A | 76 | 35 | 40 | 43 | 49 | 56 | 63 | 66 |
| 32 | E | 54 | 24 | 25 | 29 | 35 | 41 | 45 | 47 |
| | A | 54 | 37 | 38 | 43 | 48 | 55 | 64 | 68 |
| 33 | E | 39 | 21 | 22 | 25 | 31 | 36 | 44 | 53 |
| | A | 38 | 35 | 37 | 42 | 49 | 55 | 64 | 68 |
| 34 | E | 17 | 25 | 25 | 32 | 37 | 44 | 48 | 60 |
| | A | 17 | 39 | 40 | 43 | 51 | 61 | 69 | 84 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número de gestantes; E = onda E; A = onda A; P = percentil

Tabela 6 – Percentil da velocidade do fluxo sanguíneo da valva tricúspide através da onda “E” e da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | onda | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 24 | E | 28 | 19 | 21 | 23 | 30 | 35 | 41 | 45 |
| | A | 28 | 28 | 34 | 40 | 46 | 54 | 62 | 63 |
| 25 | E | 22 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 44 | 46 |
| | A | 22 | 42 | 47 | 49 | 53 | 57 | 63 | 67 |
| 26 | E | 45 | 23 | 25 | 33 | 37 | 41 | 43 | 44 |
| | A | 45 | 34 | 42 | 47 | 53 | 59 | 62 | 63 |
| 27 | E | 66 | 25 | 28 | 34 | 39 | 44 | 48 | 51 |
| | A | 66 | 35 | 41 | 48 | 55 | 58 | 62 | 64 |
| 28 | E | 74 | 26 | 29 | 32 | 38 | 41 | 46 | 48 |
| | A | 75 | 39 | 43 | 47 | 53 | 58 | 63 | 67 |
| 29 | E | 73 | 28 | 33 | 34 | 39 | 43 | 48 | 50 |
| | A | 69 | 42 | 43 | 49 | 51 | 60 | 64 | 66 |
| 30 | E | 104 | 27 | 30 | 33 | 39 | 45 | 51 | 55 |
| | A | 103 | 38 | 40 | 47 | 53 | 60 | 68 | 70 |
| 31 | E | 76 | 27 | 31 | 33 | 38 | 42 | 48 | 52 |
| | A | 73 | 39 | 43 | 46 | 53 | 59 | 64 | 71 |
| 32 | E | 54 | 22 | 26 | 32 | 37 | 42 | 48 | 52 |
| | A | 53 | 31 | 37 | 45 | 52 | 60 | 65 | 69 |
| 33 | E | 39 | 25 | 28 | 32 | 39 | 49 | 58 | 64 |
| | A | 35 | 36 | 38 | 45 | 51 | 62 | 69 | 70 |
| 34 | E | 18 | 22 | 28 | 35 | 47 | 56 | 65 | 75 |
| | A | 15 | 39 | 41 | 51 | 60 | 66 | 74 | 83 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número de gestantes; E = onda E; A = onda A; P = percentil

Considerando pelo menos uma veia pulmonar para a medida do fluxo sanguíneo através das ondas S e D, registramos o percentil das velocidades e notamos que não existiu mudança significativa nos valores com o avançar da idade gestacional. Apesar da onda S apresentar um $p < 0,001$, houve um R^2 muito baixo (R^2 : 0,02). (Tabelas 4 e 7)

A relação S/D da veia pulmonar apresentou um valor de $1,2 \pm 0,2$. Assim, registramos que a onda S é predominante em relação à onda D na veia pulmonar durante todo o período de 24 a 34 semanas e 6 dias de gestação.

Tabela 7 – Percentil da velocidade do fluxo sanguíneo da veia pulmonar através da onda “S” e da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | onda | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 24 | S | 27 | 17 | 17 | 19 | 26 | 31 | 38 | 38 |
| | D | 28 | 13 | 13 | 16 | 19 | 23 | 26 | 33 |
| 25 | S | 20 | 18 | 19 | 21 | 25 | 28 | 31 | 32 |
| | D | 20 | 13 | 16 | 20 | 22 | 25 | 29 | 29 |
| 26 | S | 44 | 18 | 19 | 22 | 27 | 29 | 35 | 37 |
| | D | 44 | 14 | 15 | 17 | 20 | 24 | 30 | 30 |
| 27 | S | 66 | 20 | 20 | 23 | 29 | 33 | 40 | 42 |
| | D | 66 | 15 | 17 | 20 | 22 | 28 | 30 | 31 |
| 28 | S | 76 | 20 | 22 | 24 | 29 | 32 | 36 | 40 |
| | D | 76 | 18 | 19 | 20 | 22 | 27 | 32 | 35 |
| 29 | S | 71 | 19 | 22 | 24 | 28 | 34 | 38 | 43 |
| | D | 71 | 17 | 19 | 21 | 24 | 29 | 31 | 32 |
| 30 | S | 101 | 18 | 21 | 25 | 30 | 34 | 40 | 41 |
| | D | 101 | 14 | 17 | 21 | 25 | 30 | 33 | 34 |
| 31 | S | 75 | 21 | 22 | 27 | 30 | 35 | 42 | 48 |
| | D | 76 | 16 | 18 | 21 | 25 | 31 | 35 | 39 |
| 32 | S | 54 | 18 | 22 | 25 | 30 | 35 | 38 | 43 |
| | D | 54 | 15 | 16 | 19 | 24 | 28 | 32 | 35 |
| 33 | S | 39 | 20 | 23 | 24 | 32 | 35 | 40 | 42 |
| | D | 39 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 42 |
| 34 | S | 17 | 21 | 23 | 29 | 33 | 36 | 53 | 56 |
| | D | 18 | 11 | 15 | 17 | 19 | 26 | 34 | 43 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número de gestantes; E = onda E; A = onda A; P = percentil

O percentil 50 da velocidade do fluxo sanguíneo da veia cava inferior medido através da onda S e da onda D apresentou uma tendência em aumentar os valores durante o crescimento fetal com $p < 0,001$, porém com R^2 muito baixo (0,03 e 0,05, respectivamente). (Tabelas 4 e 8)

A relação S/D da VCI apresentou um valor de $1,7 \pm 0,6$. Assim, registramos que a onda S é realmente predominante em relação à onda D na veia cava inferior durante todo o período de 24 a 34 semanas e 6 dias de gestação.

Tabela 8 – Percentil da velocidade do fluxo sanguíneo da veia cava inferior através da onda “S” e onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação

| IG | onda | n | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----|------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 24 | S | 26 | 25 | 25 | 29 | 32 | 40 | 46 | 48 |
| | D | 26 | 12 | 13 | 15 | 19 | 27 | 35 | 35 |
| 25 | S | 22 | 24 | 25 | 31 | 38 | 44 | 55 | 61 |
| | D | 22 | 10 | 10 | 16 | 20 | 37 | 44 | 48 |
| 26 | S | 44 | 24 | 25 | 31 | 38 | 43 | 56 | 61 |
| | D | 44 | 12 | 12 | 16 | 22 | 26 | 30 | 44 |
| 27 | S | 62 | 24 | 24 | 31 | 37 | 46 | 54 | 57 |
| | D | 62 | 13 | 14 | 17 | 21 | 28 | 37 | 41 |
| 28 | S | 70 | 27 | 30 | 36 | 42 | 51 | 54 | 60 |
| | D | 70 | 13 | 15 | 18 | 26 | 33 | 42 | 49 |
| 29 | S | 70 | 25 | 27 | 37 | 45 | 50 | 61 | 64 |
| | D | 70 | 13 | 15 | 19 | 26 | 33 | 47 | 51 |
| 30 | S | 97 | 25 | 29 | 38 | 44 | 56 | 65 | 71 |
| | D | 97 | 15 | 16 | 20 | 29 | 37 | 48 | 52 |
| 31 | S | 72 | 23 | 27 | 36 | 42 | 53 | 57 | 63 |
| | D | 71 | 13 | 15 | 20 | 26 | 32 | 39 | 44 |
| 32 | S | 50 | 23 | 27 | 36 | 43 | 51 | 65 | 71 |
| | D | 50 | 13 | 14 | 17 | 24 | 35 | 43 | 45 |
| 33 | S | 37 | 34 | 34 | 41 | 44 | 52 | 70 | 73 |
| | D | 37 | 11 | 17 | 21 | 27 | 32 | 41 | 51 |
| 34 | S | 16 | 33 | 34 | 37 | 46 | 51 | 58 | 59 |
| | D | 16 | 15 | 16 | 21 | 26 | 33 | 40 | 47 |

IG = idade gestacional em semanas; n = número de gestantes; E = onda E; A = onda A; P = percentil

De acordo com os resultados encontrados, verificamos que as medidas do pico das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide e das ondas S e D das veias pulmonares e da cava inferior não apresentaram mudanças significativas com o aumento da idade gestacional. Assim sendo, a tabela 9 sumariza os valores médios, com desvio padrão e percentis para cada uma dessas medidas.

Tabela 9 – Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis funcionais que não apresentaram mudança significativa com o aumento da idade gestacional

| Variáveis funcionais | onda | n | média | DP | P5 | P10 | P25 | P50 | P75 | P90 | P95 |
|----------------------|------|-----|-------|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| VM | E | 600 | 33,9 | 7,6 | 23 | 24 | 28 | 33 | 39 | 43 | 47 |
| | A | 598 | 49,3 | 9,3 | 35 | 38 | 43 | 49 | 55 | 60 | 64 |
| VT | E | 599 | 38 | 8,9 | 25 | 28 | 33 | 38 | 43 | 49 | 52 |
| | A | 584 | 53,6 | 19,2 | 37 | 42 | 47 | 53 | 59 | 65 | 69 |
| VP | S | 590 | 29,5 | 7,1 | 19 | 21 | 24 | 29 | 34 | 39 | 42 |
| | D | 593 | 24 | 6,2 | 15 | 17 | 20 | 23 | 28 | 32 | 34 |
| VCI | S | 566 | 42,8 | 12,2 | 24 | 27 | 34 | 42 | 50 | 60 | 65 |
| | D | 565 | 26,6 | 11 | 13 | 15 | 18 | 25 | 32 | 42 | 49 |

VM = valva mitral; VT = valva tricúspide; VP = veia pulmonar; VCI = veia cava inferior; n = número de gestantes; E = onda E; A = onda A; S = onda S; D = onda D; DP = desvio padrão; P = percentil

6.3 Determinação das curvas de percentil das medidas funcionais do coração de fetos normais por meio do ecodopplercardiograma bidimensional

As curvas de percentil 10, 50 e 90 das medidas do débito cardíaco dos VD e VE, do pico de velocidade do fluxo sanguíneo das valvas mitral e tricúspide através das ondas E e A, da veia pulmonar e da veia cava inferior através das ondas S e D, com os valores absolutos são demonstradas nas figuras a seguir.

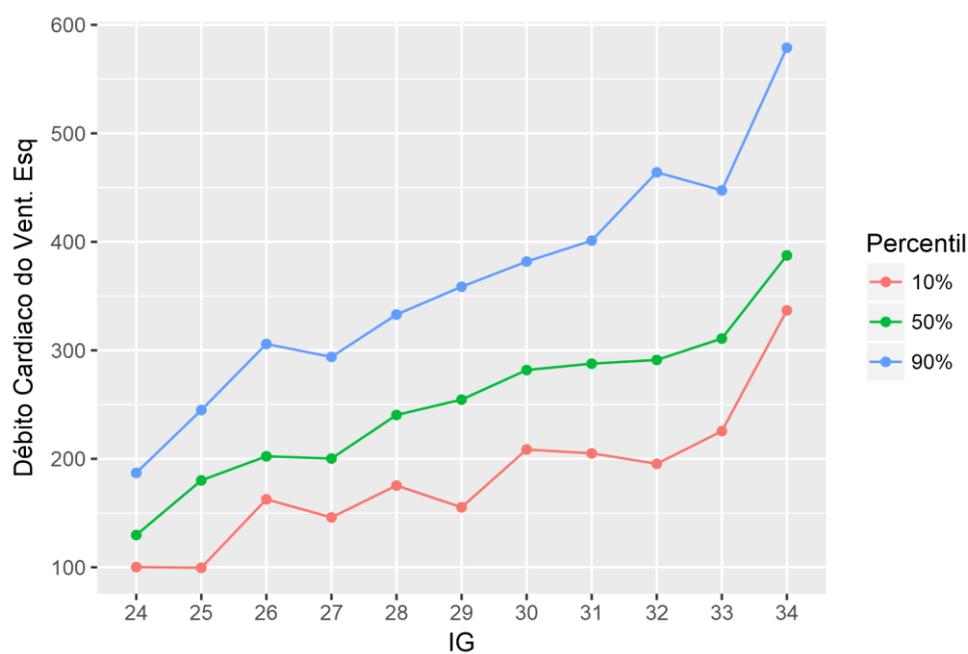


Figura 17 – Curvas de percentil para o débito cardíaco do ventrículo esquerdo (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

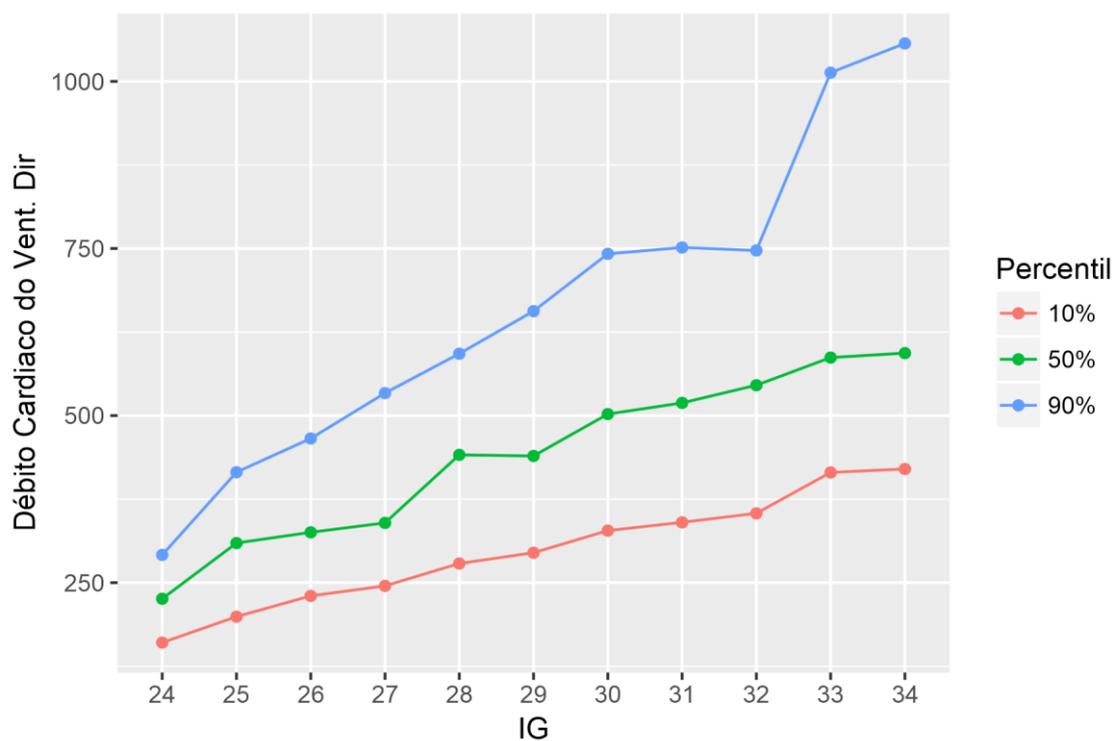


Figura 18 – Curvas de percentil para o débito cardíaco do ventrículo direito (mL/min) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

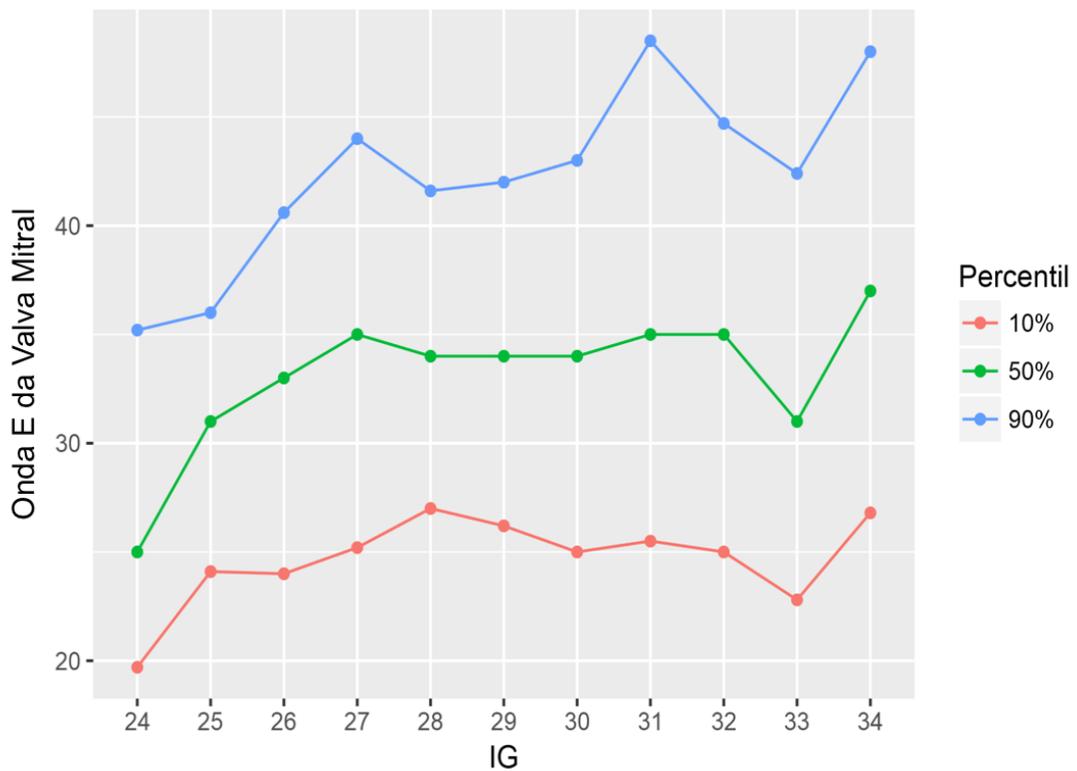


Figura 19 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguíneo da valva mitral através da onda "E" (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

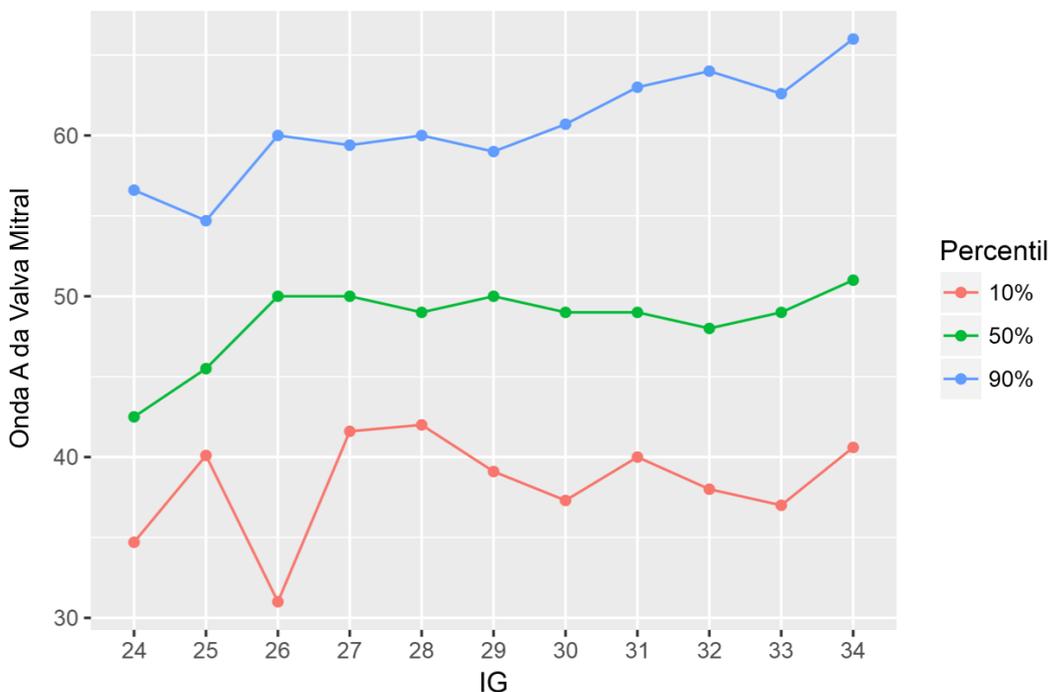


Figura 20 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguíneo da valva mitral através da onda "A" (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

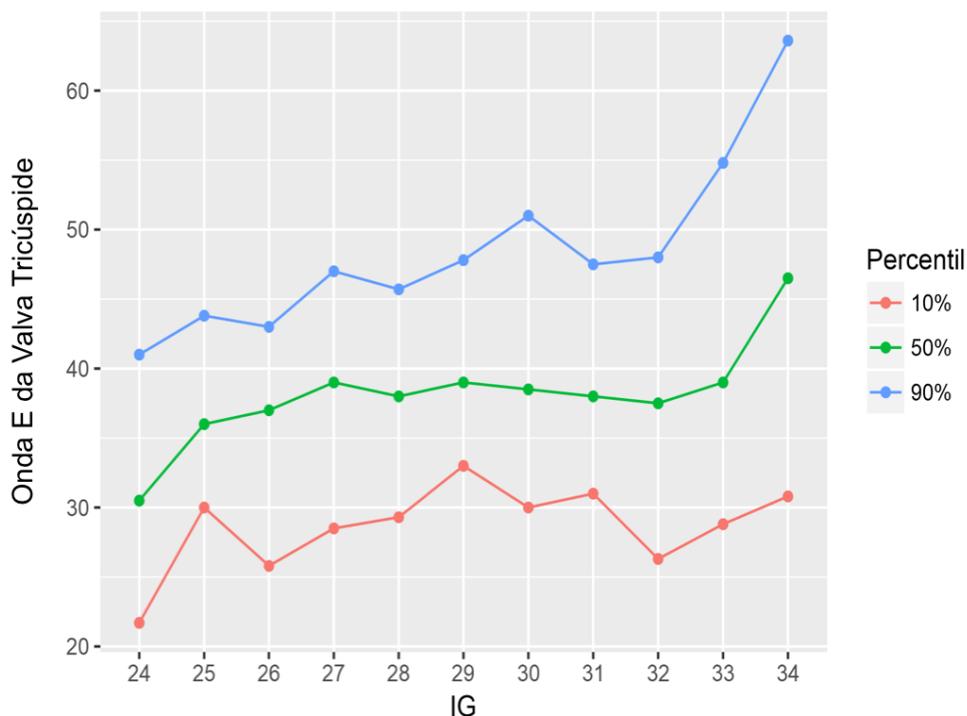


Figura 21 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguíneo da valva tricúspide através da onda “E” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

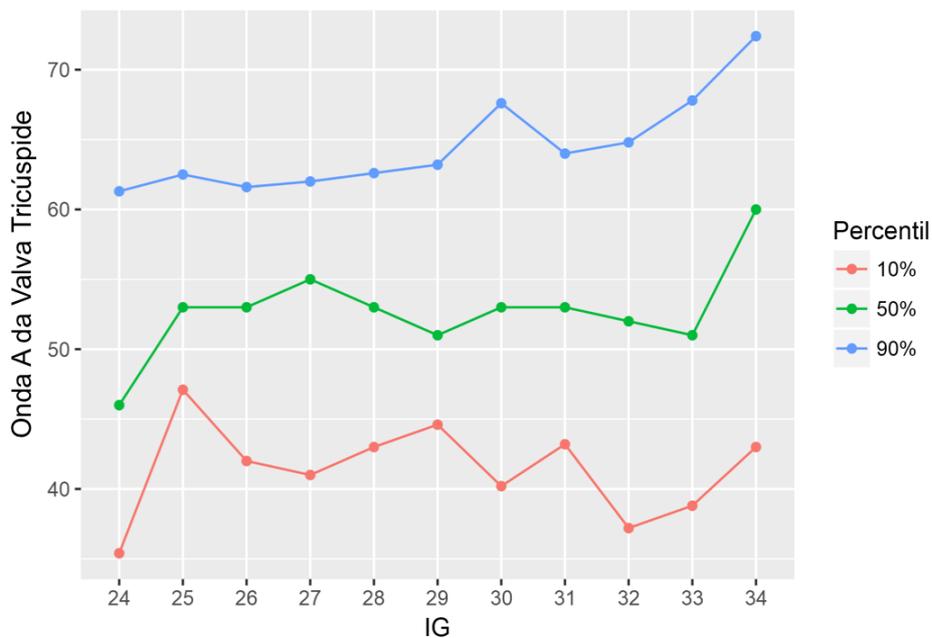


Figura 22 – Curvas de percentil para a velocidade do fluxo sanguíneo da valva tricúspide através da onda “A” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

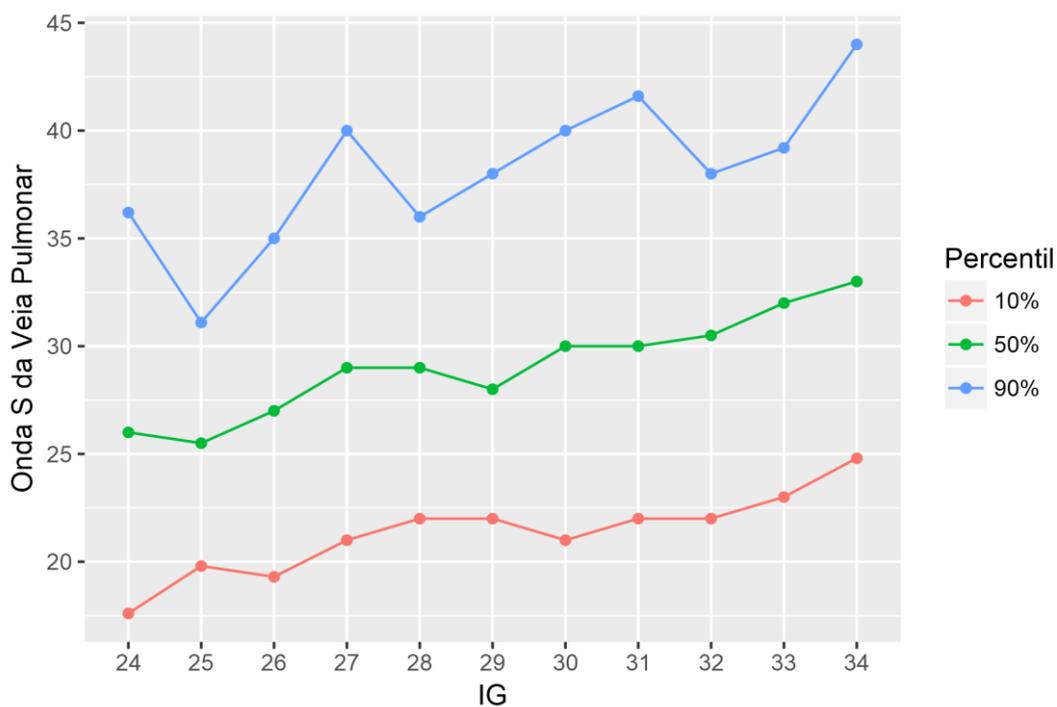


Figura 23 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguíneo da veia pulmonar através da onda “S” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

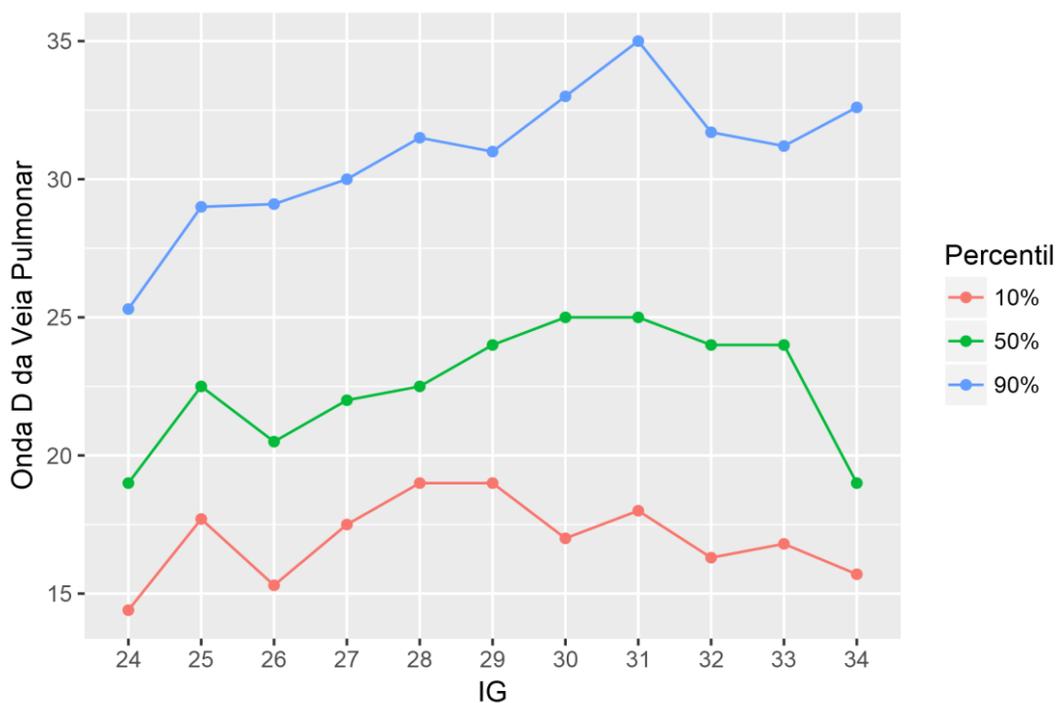


Figura 24 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguíneo da veia pulmonar através da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

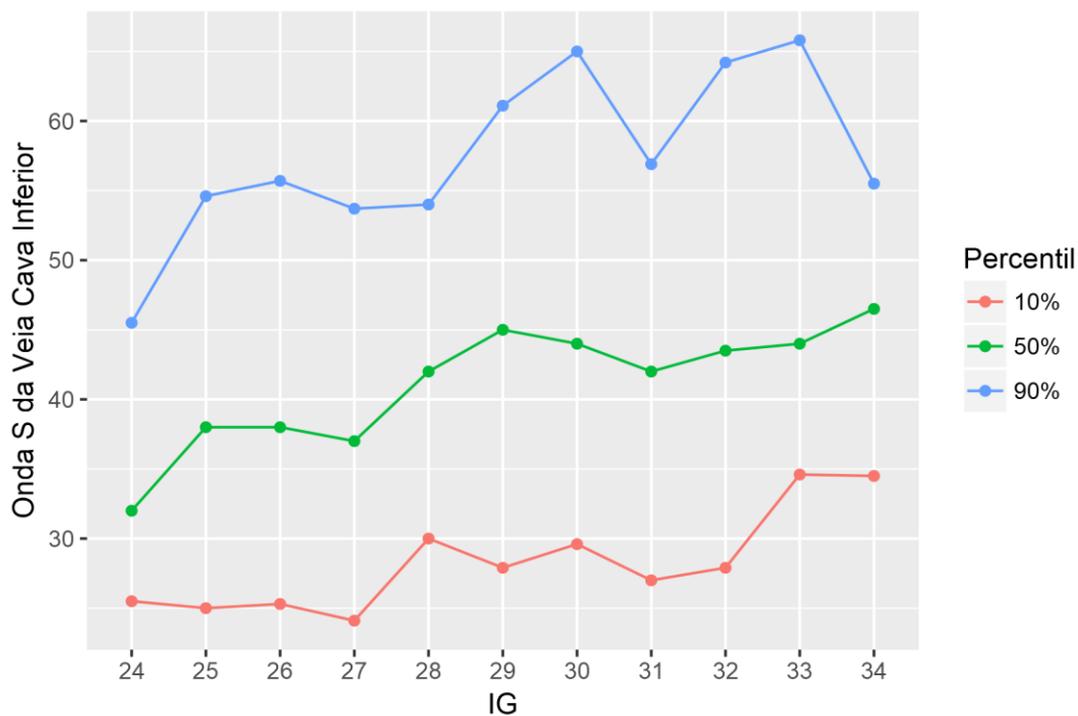


Figura 25 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguíneo da veia cava inferior através da onda “S” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

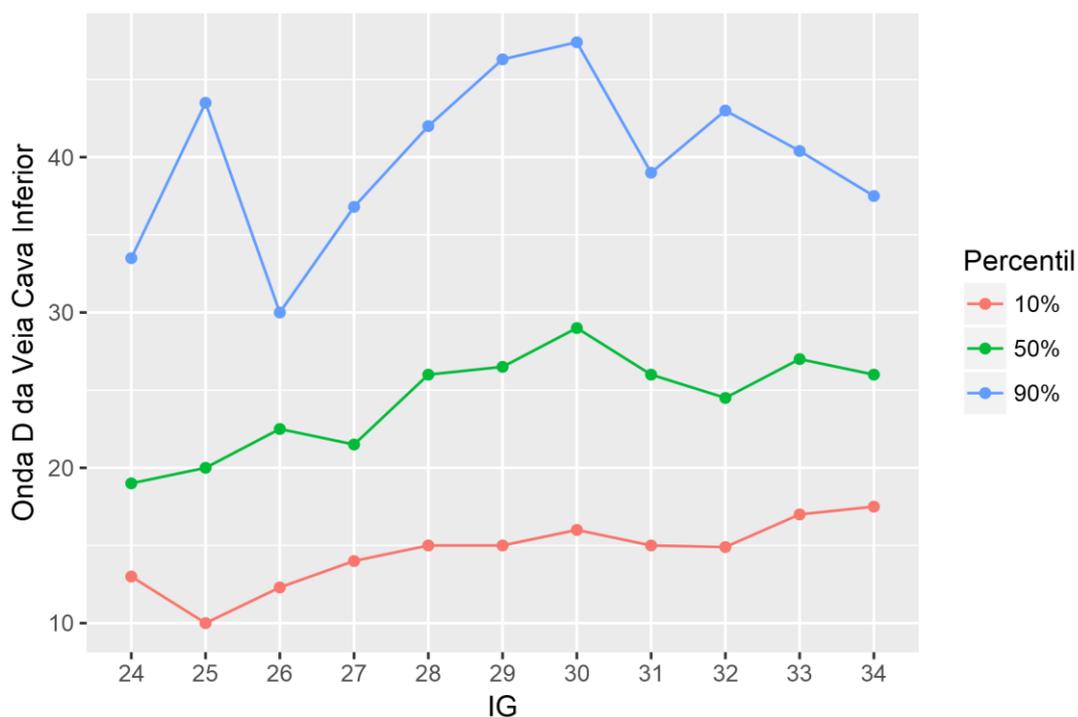


Figura 26 – Curvas de percentil para velocidade do fluxo sanguíneo da veia cava inferior através da onda “D” (cm/seg) nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

6.4 Desenvolvimento das equações para o cálculo do escore Z das medidas funcionais do coração de fetos normais através do ecodopplercardiograma bidimensional

A equação do escore Z de base para o desenvolvimento das 10 fórmulas das variáveis estudadas foi:

$$Zx = \frac{f(x) - E(x)}{DP(x)}$$

onde: $f(x)$ é a função de transformação a qual a variável foi submetida para tornar a distribuição mais próxima do normal (raiz quadrada ou logarítmica). $E(x)$ – valor gerado através da regressão (quando variável depende da idade gestacional) ou através da média (quando variável independente da idade gestacional). $DP(x)$ – desvio padrão estimado pela amostra dos dados.

As figuras 27 e 28 demonstram que as variáveis de débito cardíaco dos VE e VD foram dependentes da idade gestacional ($R^2 = 0,31$ e $0,33$, respectivamente, com $p < 0,001$). Enquanto as demais variáveis (pico de fluxos das valvas mitral e tricúspide, da veia pulmonar e da veia cava inferior) foram geradas independentemente da idade gestacional do feto ($R^2 \sim 0$).

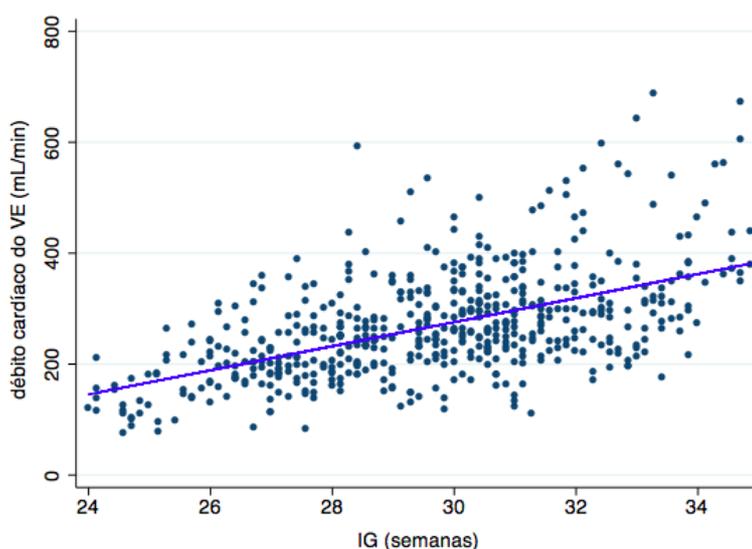


Figura 27 – Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre a variável débito cardíaco do ventrículo esquerdo (mL/min) e a idade gestacional (IG), sobreposta por uma linha sólida representando o valor ajustado pela equação de regressão linear nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

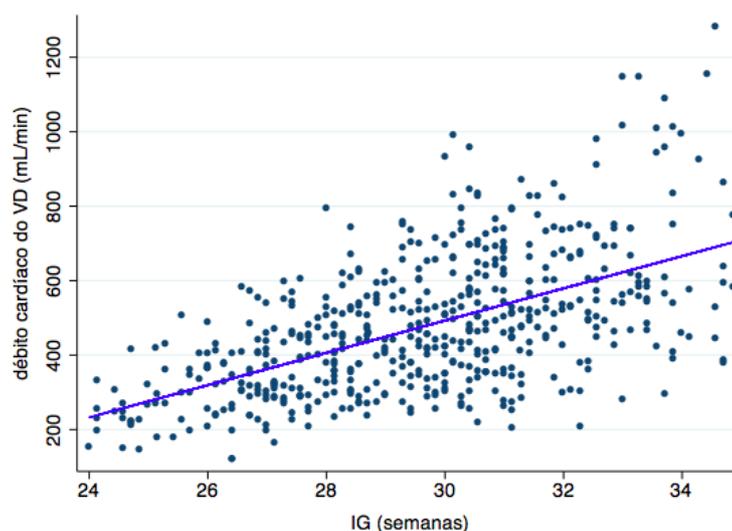


Figura 28 – Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre o débito cardíaco do ventrículo direito (mL/min) e a idade gestacional (IG), sobreposta por uma linha sólida representando o valor ajustado pela equação de regressão linear nos fetos normais entre 24 e 34 semanas e 6 dias.

Algumas equações do escore Z precisaram ser submetidas a funções de transformação para tornar a variável medida com uma distribuição mais próxima do normal. Assim sendo, foi utilizado raiz quadrada ou logarítmico em alguns casos (Anexo 6).

A seguir seguem as equações do escore Z desenvolvidas para as 10 variáveis funcionais e as tabelas 10 e 11 demonstrando as constantes utilizadas nas fórmulas.

1) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DC_{VE}):

$$\text{Escore Z do } DC_{VE} = \frac{\sqrt{DC_{VE} - (-3,687 + 0,667 * IG)}}{2,881}$$

2) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo direito (DC_{VD}):

$$\text{Escore z do } DC_{VD} = \frac{\sqrt{DC_{VD} - (-7,989 + 0,993 * IG)}}{4,201}$$

3) Equação do escore Z da onda E da valva mitral (VM_E):

$$\text{Escore Z da VM}_E = \frac{\sqrt{\text{VM}_E - 5,789}}{0,651}$$

4) Equação do escore Z da onda A da valva mitral (VM_A):

$$\text{Escore Z da VM}_A = \frac{\sqrt{\text{VM}_A - 6,991}}{0,651}$$

5) Equação do escore Z da onda E da valva tricúspide (VT_E):

$$\text{Escore Z da VT}_E = \frac{\text{VT}_E - 38,08}{8,938}$$

6) Equação do escore Z da onda A da valva tricúspide (VT_A):

$$\text{Escore Z da VT}_A = \frac{\text{VT}_A - 53,577}{19,216}$$

7) Equação do escore Z da onda S da veia pulmonar (VP_S):

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{\text{VP}_S - 5,395}}{0,651}$$

8) Equação do escore Z da onda D da veia pulmonar (VP_D):

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(\text{VP}_D) - 3,147}{0,262}$$

9) Equação do escore Z da onda S da veia cava inferior (VCI_S):

$$\text{Escore Z da VCI}_S = \frac{\sqrt{\text{VCI}_S - 6,478}}{0,931}$$

10) Equação do escore Z da onda D da veia cava inferior (VCI_D):

$$\text{Escore Z da VCI}_D = \frac{\sqrt{\text{VCI}_D - 5,051}}{1,041}$$

Tabela 10 – Parâmetros das regressões lineares das medidas funcionais dependentes da idade gestacional submetidas a função de transformação.

| Medidas | n | Intercepto | β | $f(x)$ | Intercepto` | $\beta`$ | p | R ² |
|------------------|-----|------------|---------|--------|-------------|----------|--------|----------------|
| DC _{VE} | 588 | -6,839 | 0,231 | √ | -3,687 | 0,667 | <0,001 | 0,31 |
| DC _{VD} | 583 | -6,969 | 0,236 | √ | -7,989 | 0,993 | <0,001 | 0,33 |

DC_{VE} = débito cardíaco do ventrículo esquerdo; DC_{VD} = débito cardíaco do ventrículo direito; n = número de casos; β = multiplicador; $f(x)$ = função de transformação; √ = raiz quadrada; intercepto` e $\beta`$ após função de transformação.

Tabela 11 – Média e desvio-padrão das medidas funcionais independentes da idade gestacional submetidas a função de transformação

| Medidas | n | Média | DP | $f(x)$ | média` | DP` |
|------------------|-----|-------|--------|--------|--------|-------|
| VM _E | 600 | 33,93 | 7,58 | √ | 5,789 | 0,651 |
| VM _A | 598 | 49,32 | 9,34 | √ | 6,991 | 0,651 |
| VT _E | 599 | 38,08 | 8,938 | na | na | na |
| VT _A | 584 | 53,57 | 19,216 | na | na | na |
| VP _S | 590 | 29,53 | 7,13 | √ | 5,395 | 0,651 |
| VP _D | 593 | 24,07 | 6,24 | ln | 3,147 | 0,262 |
| VCI _S | 566 | 42,83 | 12,25 | √ | 6,478 | 0,931 |
| VCI _D | 565 | 26,60 | 11,04 | √ | 5,051 | 1,041 |

VM = valva mitral; VT = valva tricúspide; E = onda E; A = onda A; VP = veia pulmonar; VCI = veia cava inferior; S = onda S; D = onda D; n = número de casos; DP = desvio padrão; $f(x)$ = função de transformação; √ = raiz quadrada; na = não se aplica; ln = logarítmica. Média` e DP` após função de transformação.

6.5 Dados faltantes

Dentre todas as variáveis funcionais, encontramos as maiores perdas nas medidas da veia cava inferior (7,6% da onda S e 7,5% da onda D). Observamos que as perdas foram menores que 10% em todas as medidas estudadas. (Figura 29)

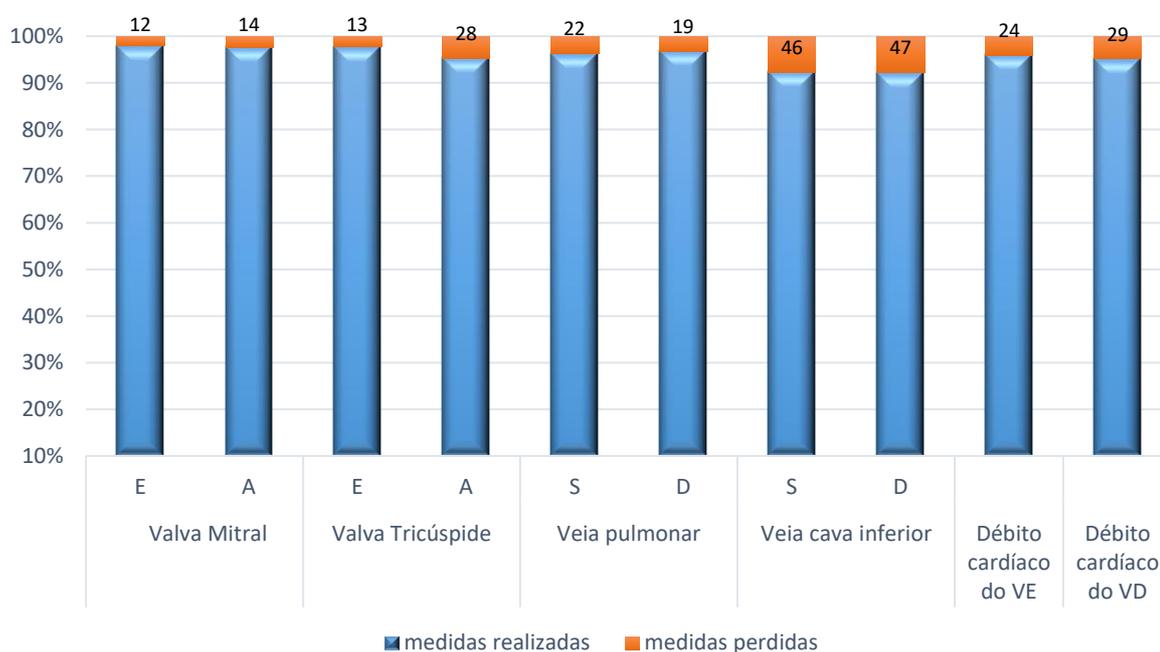


Figura 29 – Medidas realizadas e dados faltantes para cada variável funcional estudada.

Os valores das ondas A da veia pulmonar e da veia cava inferior não foram coletados por não fazerem parte desse estudo, não sendo realizado a equação do escore Z nesses parâmetros.

6.6 Avaliação interobservador

Os resultados da avaliação interobservador das variáveis estudadas são apresentados na tabela 12. Os valores do débito cardíaco do VE e do VD e das ondas E e A da VT apresentaram moderada confiabilidade (CCI entre 0,5 e 0,75), com os valores bem próximo do limite superior do intervalo de confiança. As demais variáveis estudadas apresentaram boa e excelente confiabilidade.⁽⁹⁰⁾

Tabela 12 – Resultados da avaliação de confiabilidade através do coeficiente de correlação Intraclasse (CCI) com seus respectivos intervalos de 95% de confiança e seus valores p

| Medidas | CCI (IC: 95%) | P |
|------------------|-----------------------|--------|
| DC _{VE} | 0.729 (0.552 - 0.837) | <0,001 |
| DC _{VD} | 0.703 (0.501 - 0.824) | <0,001 |
| VM _E | 0.952 (0.918 - 0.972) | <0,001 |
| VM _A | 0.768 (0.598 - 0.864) | <0,001 |
| VP _S | 0.962 (0.929 - 0.979) | <0,001 |
| VP _D | 0.819 (0.701 - 0.891) | <0,001 |
| VT _E | 0.601 (0.339 - 0.760) | <0,001 |
| VT _A | 0.764 (0.610 - 0.857) | <0,001 |
| VCI _S | 0.898 (0.829 - 0.939) | <0,001 |
| VCI _D | 0.847 (0.744 - 0.909) | <0,001 |

DC_{VE} = débito cardíaco do ventrículo esquerdo; DC_{VD} = débito cardíaco do ventrículo direito; VM = valva mitral; VT = valva tricúspide; E = onda E; A = onda A; VP = veia pulmonar; VCI = veia cava inferior; S = onda S; D = onda D; CCI = coeficiente de correlação intraclasse; IC = intervalo de confiança.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram determinados os valores dos percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 e suas curvas para as 10 medidas funcionais: débito cardíaco do ventrículo esquerdo, débito cardíaco do ventrículo direito, os picos de velocidade do fluxo sanguíneo das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide e os picos das ondas S e D das veias pulmonares e cava inferior. Além disso, foram desenvolvidas equações para o cálculo do escore Z para todas essas variáveis.

Com a determinação desses percentis, durante o período gestacional avaliado (entre 24 e 34 semanas e 6 dias), foram observadas algumas características da hemodinâmica cardiovascular fetal: aumento do débito cardíaco biventricular com predominância do ventrículo direito; ondas E e A das valvas mitral e tricúspide apresentando pouca variação ao longo da gestação, com a onda A sempre maior que a onda E; ondas S e D da veia pulmonar também demonstrando poucas mudanças com o crescimento fetal, com a onda S sempre maior que a onda D; e tendência a um discreto aumento dos picos das ondas S e D na veia cava inferior, com fraca associação, mantendo a onda S predominante.

Os achados do aumento do débito cardíaco do VE e do VD durante a gestação coincidem com os dados da literatura. O predomínio do débito cardíaco do VD ao longo da gestação caracteriza esta cavidade como o ventrículo sistêmico no período fetal.⁽⁹¹⁾

Em relação as ondas E e A das valvas mitral e tricúspide, existem algumas divergências com a literatura. Devido a menor complacência ventricular característica do coração fetal, a onda A normalmente excede a onda E, com uma relação $E/A < 1$. Os estudos mostraram que com o avançar da idade gestacional, as propriedades de relaxamento do miocárdio fetal podem melhorar, ocasionando o aumento dessa relação E/A .⁽³⁹⁾ No presente trabalho, não houve mudança significativa dos valores das ondas das valvas atrioventriculares durante a gestação e a relação E/A manteve-se menor que 1 durante todo o período de 24 e 34 semanas e 6 dias. A ausência de variações na relação E/A provavelmente se associa às diferenças encontradas entre os períodos fetal e pós-natal, mostrando que as modificações nas fibras dos miócitos cardíacos provavelmente se iniciem

apenas após o nascimento. Outro ponto relevante é que os estudos relacionados à avaliação desses fluxos atrioventriculares incluem fetos com idades gestacionais maiores que o estudo atual, podendo também justificar a inversão de valores na relação das ondas E/A apenas nos períodos mais tardios da gestação.

A avaliação das ondas S e D das veias pulmonares demonstrou valor praticamente constante durante o período gestacional estudado. Houve um discreto aumento ao longo da gestação, mas este aumento não foi estatisticamente significativo, ao contrário do observado em vários estudos publicados.^(79,93-95) Apenas um trabalho sobre veia pulmonar, que avaliou os intervalos de tempo sistólico e diastólico no ciclo cardíaco e não os picos de velocidade do fluxo sanguíneo, concluiu não haver mudanças ao longo da idade gestacional, à semelhança dos achados deste estudo, reforçando a hipótese de que as propriedades intrínsecas do miocárdio podem não sofrer alteração ao longo da gestação considerando o período avaliado.⁽⁸⁴⁾

O aumento do débito cardíaco com o crescimento fetal pode não gerar obrigatoriamente mudanças significativas nas ondas E e A das valvas atrioventriculares e nas ondas S e D das veias pulmonares.⁽⁷⁹⁾ Dessa forma, a presença de alguma alteração nesses picos de medidas funcionais pode nos sugerir uma mudança na função cardíaca do feto.

Existem poucos estudos na literatura sobre o fluxo sanguíneo normal na veia cava inferior em fetos.^(24,50,96,97) Os achados observados nos mostram um padrão semelhante ao que foi encontrado no presente estudo, com uma tendência a um aumento dos valores das ondas S e D com a idade gestacional.⁽⁵⁰⁾ Concorda-se, nesse aspecto, que as mudanças na circulação útero-placentária (redução da resistência placentária e, subsequente queda da pós-carga) podem exigir um pouco mais do débito cardíaco e também ocasionar uma pressão negativa maior nas veias cavas, aumentando, assim, as ondas S e D ao longo da gestação, sem a necessidade de alterar as características intrínsecas do miocárdio.

O ecocardiograma na população pediátrica já utiliza de forma bem estabelecida as equações de escore Z para avaliar a normalidade nos dados obtidos

durante o exame cardíaco.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Considerando a realidade do ecocardiograma fetal, encontramos vários estudos para medidas estruturais e funcionais que demonstram valores de referências através das curvas de percentis.^(11-18,98) A aplicação do escore Z como método alternativo às curvas de percentis está sendo introduzida há poucos anos na prática da ecocardiografia fetal. Podemos observar algumas publicações desenvolvendo o escore Z nas medidas estruturais⁽¹⁹⁻²²⁾ e alguns poucos estudos para as medidas funcionais do coração fetal.⁽²²⁻²⁵⁾

No anexo 1 foram agrupadas as publicações relacionadas com os valores de referência para medidas funcionais no coração de fetos normais. Dentre as publicações encontradas, apenas duas desenvolveram equações de escore Z para os valores de referência: um estudo avaliando somente medidas na veia cava inferior⁽¹²⁾ e outro estudo com número amostral reduzido.⁽⁹⁾

Luewan et al demonstraram, através da avaliação de 645 fetos, equações de escore Z para algumas medidas na veia cava inferior.⁽¹²⁾ As equações desenvolvidas foram para índices gerados através da relação entre as ondas do fluxo da VCI (índice de pulsatilidade, índice do pico de velocidade e índice da pré-carga), diferenciando do presente estudo que realizou equações para os picos das ondas S e D da VCI.

Em 2016, Gagnon et al desenvolveram 57 equações de escore Z, incluindo medidas estruturais e funcionais, baseando-se na avaliação de 104 fetos⁽⁹⁾. As equações demonstradas sofreram várias funções de transformação para se tornarem mais próxima possível da distribuição normal, justificando o aspecto longo e complicado das equações publicadas. O número amostral baixo, englobando o período gestacional de 18 a 39 semanas, prejudicou a obtenção de um número amostral mínimo aceitável para cada idade gestacional avaliada.

O presente trabalho elaborou as equações de escore Z para 10 medidas funcionais a partir da avaliação de um grande número amostral (612 fetos) dentro do período gestacional de 24 e 34 semanas e 6 dias. Houve um desenvolvimento de fórmulas de fácil interpretação, utilizando ferramentas ecocardiográficas simples, com a imagem bidimensional e o Doppler pulsado auxiliado pelo Doppler colorido.

O desenvolvimento de equações para o escore Z se torna importante na nossa prática diária por facilitar a interpretação dos dados normais e anormais diante de um exame. Com a normalização dos dados através do escore Z, podemos ter maior confiabilidade no seguimento ecocardiográfico de casos limítrofes e, principalmente, nos casos em que a possibilidade de disfunção cardíaca fetal pode ser um dos desfechos, como nos fetos de gestantes diabéticas, fetos com crescimento restrito, fetos com anemia, fetos com fístulas venosas, entre outras situações que podem afetar a evolução fisiológica materno-fetal.

A seguir, exemplificamos casos hipotéticos para demonstrarmos a utilidade das equações do escore Z para as medidas funcionais estudadas.

Exemplo 1: Feto com 31 semanas, apresentando anatomia cardíaca normal, com débito cardíaco do ventrículo esquerdo estimado em 335,4 mL/min, débito cardíaco do ventrículo direito medido em 170mL/min, valva mitral com onda E: 36 cm/seg e onda A: 43 cm/seg, veia pulmonar com onda S: 28 cm/seg e onda D: 21 cm/seg, valva tricúspide com onda E: 35 cm/seg e onda A: 59 cm/seg e veia cava inferior com onda S: 34 cm/seg e onda D: 13 cm/seg.

1) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DC_{VE}):

$$\text{Escore Z do } DC_{VE} = \frac{\sqrt{DC_{VE} - (-3,687 + 0,667 * IG)}}{2,881}$$

$$\text{Escore do } DC_{VE} = \frac{\sqrt{335,4 - (-3,687 + 0,667 * 31)}}{2,881} = +0,4$$

2) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo direito (DC_{VD}):

$$\text{Escore z do } DC_{VD} = \frac{\sqrt{DC_{VD} - (-7,989 + 0,993 * IG)}}{4,201}$$

$$\text{Escore do } DC_{VD} = \frac{\sqrt{170 - (-7,989 + 0,993 * 31)}}{4,201} = -2,3$$

- 3) Equação do escore Z da onda E da valva mitral (VM_E):

$$\text{Escore Z da VM}_E = \frac{\sqrt{\text{VM}_E - 5,789}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_E = \frac{\sqrt{36 - 5,789}}{0,651} = + 0,3$$

- 4) Equação do escore Z da onda A da valva mitral (VM_A):

$$\text{Escore Z da VM}_A = \frac{\sqrt{\text{VM}_A - 6,991}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_A = \frac{\sqrt{43 - 6,991}}{0,651} = - 0,6$$

- 5) Equação do escore Z da onda S da veia pulmonar (VP_S):

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{\text{VP}_S - 5,395}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{28 - 5,395}}{0,651} = - 0,15$$

- 6) Equação do escore Z da onda D da veia pulmonar (VP_D):

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(\text{VP}_D) - 3,147}{0,262}$$

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(21) - 3,147}{0,262} = - 0,39$$

- 7) Equação do escore Z da onda E da valva tricúspide (VT_E):

$$\text{Escore Z da VT}_E = \frac{\text{VT}_E - 38,08}{8,938}$$

$$\text{Escore Z da VT}_E = (35 - 38,08) / 8,938 = - 0,34$$

- 8) Equação do escore Z da onda A da valva tricúspide (VT_A):

$$\text{Escore Z da VT}_A = \frac{\text{VT}_A - 53,577}{19,216}$$

$$\text{Escore Z da VT}_A = (59 - 53,577) / 19,216 = + 0,28$$

9) Equação do escore Z da onda S da veia cava inferior (VCI_S):

$$\text{Escore Z da VCI}_S = \frac{\sqrt{\text{VCI}_S} - 6,478}{0,931}$$

$$\text{Escore Z da VCI}_S = \frac{\sqrt{34} - 6,478}{0,931} = -0,7$$

10) Equação do escore Z da onda D da veia cava inferior (VCI_D):

$$\text{Escore Z da VCI}_D = \frac{\sqrt{\text{VCI}_D} - 5,051}{1,041}$$

$$\text{Escore Z da VCI}_D = \frac{\sqrt{13} - 5,051}{1,041} = -1,38$$

No exemplo 1, pode-se concluir que o escore Z do DC_{VE}, das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide e das ondas S e D das veias pulmonar e cava inferior estão dentro do padrão da normalidade, sugerindo que não existem sinais de disfunção sistólica no VE, nem disfunção diastólica do VE e VD. O escore Z do DC_{VD} está no limite inferior do que foi considerado normal nessa população estudada, sugerindo uma possível disfunção sistólica do VD. Portanto, neste caso seria interessante realizar uma avaliação da função cardíaca desse feto em outro momento, para acompanharmos a evolução desse quadro.

Exemplo 2: Feto com 31 semanas, apresentando anatomia cardíaca normal, com débito cardíaco do ventrículo esquerdo estimado em 335,4 mL/min, débito cardíaco do ventrículo direito medido em 240mL/min, valva mitral com onda E: 56 cm/seg e onda A: 30 cm/seg, veia pulmonar com onda S: 11 cm/seg e onda D: 21 cm/seg, valva tricúspide com onda E: 35 cm/seg e onda A: 59 cm/seg e veia cava inferior com onda S: 34 cm/seg e onda D: 13 cm/seg.

1) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DC_{VE}):

$$\text{Escore Z do DC}_{VE} = \frac{\sqrt{\text{DC}_{VE}} - (-3.687 + 0.667 * IG)}{2.881}$$

$$\text{Escore do DC}_{VE} = \frac{\sqrt{335,4 - (-3,687 + 0,667 * 31)}}{2,881} = + 0,4$$

2) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo direito (DC_{VD}):

$$\text{Escore z do DC}_{VD} = \frac{\sqrt{\text{DC}_{VD} - (-7,989 + 0,993 * \text{IG})}}{4,201}$$

$$\text{Escore do DC}_{VD} = \frac{\sqrt{240 - (-7,989 + 0,993 * 31)}}{4,201} = -1,7$$

3) Equação do escore Z da onda E da valva mitral (VM_E):

$$\text{Escore Z da VM}_E = \frac{\sqrt{\text{VM}_E - 5,789}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_E = \frac{\sqrt{56 - 5,789}}{0,651} = + 2,6$$

4) Equação do escore Z da onda A da valva mitral (VM_A):

$$\text{Escore Z da VM}_A = \frac{\sqrt{\text{VM}_A - 6,991}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_A = \frac{\sqrt{30 - 6,991}}{0,651} = - 2,3$$

5) Equação do escore Z da onda S da veia pulmonar (VP_S):

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{\text{VP}_S - 5,395}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{11 - 5,395}}{0,651} = - 3,19$$

6) Equação do escore Z da onda D da veia pulmonar (VP_D):

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(\text{VP}_D) - 3,147}{0,262}$$

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(21) - 3,147}{0,262} = - 0,39$$

7) Equação do escore Z da onda E da valva tricúspide (VT_E):

$$\text{Escore Z da } VT_E = \frac{VT_E - 38,08}{8,938}$$

$$\text{Escore Z da } VT_E = (35 - 38,08) / 8,938 = - 0,34$$

8) Equação do escore Z da onda A da valva tricúspide (VT_A):

$$\text{Escore Z da } VT_A = \frac{VT_A - 53,577}{19,216}$$

$$\text{Escore Z da } VT_A = (59 - 53,577) / 19,216 = + 0,28$$

9) Equação do escore Z da onda S da veia cava inferior (VCI_S):

$$\text{Escore Z da } VCI_S = \frac{\sqrt{VCI_S} - 6,478}{0,931}$$

$$\text{Escore Z da } VCI_S = \frac{\sqrt{34} - 6,478}{0,931} = - 0,7$$

10) Equação do escore Z da onda D da veia cava inferior (VCI_D):

$$\text{Escore Z da } VCI_D = \frac{\sqrt{VCI_D} - 5,051}{1,041}$$

$$\text{Escore Z da } VCI_D = \frac{\sqrt{13} - 5,051}{1,041} = -1,38$$

No exemplo 2, pode-se concluir que o escore Z do DC_{VE} , DC_{VD} , das ondas E e A da valva tricúspide e das ondas S e D da veia cava inferior estão dentro do padrão da normalidade, sugerindo que não existem sinais de disfunção sistólica no VE e do VD, nem disfunção diastólica do VD. O escore Z dos fluxos da valva mitral apresentam relação E/A invertida, com onda E > A considerada alterada em fetos e a onda S da veia pulmonar apresentando valores menores que o habitual. Portanto, neste caso seria interessante realizar uma avaliação da função do coração desse feto em outro momento, devido o risco de estarmos diante de uma disfunção diastólica do VE.

Exemplo 3: Feto com 31 semanas, apresentando anatomia cardíaca normal, com débito cardíaco do ventrículo esquerdo estimado em 700 mL/min, débito cardíaco do ventrículo direito medido em 900mL/min, valva mitral com onda E: 36 cm/seg e onda A: 43 cm/seg, veia pulmonar com onda S: 28 cm/seg e onda D: 21 cm/seg, valva tricúspide com onda E: 35 cm/seg e onda A: 59 cm/seg e veia cava inferior com onda S: 34 cm/seg e onda D: 13 cm/seg.

1) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DC_{VE}):

$$\text{Escore Z do DC}_{VE} = \frac{\sqrt{\text{DC}_{VE} - (-3,687 + 0,667 * IG)}}{2,881}$$

$$\text{Escore do DC}_{VE} = \frac{\sqrt{700 - (-3,687 + 0,667 * 31)}}{2,881} = +3,2$$

2) Equação do escore Z do débito cardíaco do ventrículo direito (DC_{VD}):

$$\text{Escore z do DC}_{VD} = \frac{\sqrt{\text{DC}_{VD} - (-7,989 + 0,993 * IG)}}{4,201}$$

$$\text{Escore do DC}_{VD} = \frac{\sqrt{900 - (-7,989 + 0,993 * 31)}}{4,201} = +1,7$$

3) Equação do escore Z da onda E da valva mitral (VM_E):

$$\text{Escore Z da VM}_{E} = \frac{\sqrt{\text{VM}_{E} - 5,789}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_{E} = \frac{\sqrt{36 - 5,789}}{0,651} = + 0,3$$

4) Equação do escore Z da onda A da valva mitral (VM_A):

$$\text{Escore Z da VM}_{A} = \frac{\sqrt{\text{VM}_{A} - 6,991}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VM}_{A} = \frac{\sqrt{43 - 6,991}}{0,651} = - 0,6$$

5) Equação do escore Z da onda S da veia pulmonar (VP_S):

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{VP_S - 5,395}}{0,651}$$

$$\text{Escore Z da VP}_S = \frac{\sqrt{28 - 5,395}}{0,651} = -0,15$$

6) Equação do escore Z da onda D da veia pulmonar (VP_D):

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(VP_D) - 3,147}{0,262}$$

$$\text{Escore Z da VP}_D = \frac{\ln(21) - 3,147}{0,262} = -0,39$$

7) Equação do escore Z da onda E da valva tricúspide (VT_E):

$$\text{Escore Z da VT}_E = \frac{VT_E - 38,08}{8,938}$$

$$\text{Escore Z da VT}_E = \frac{35 - 38,08}{8,938} = -0,34$$

8) Equação do escore Z da onda A da valva tricúspide (VT_A):

$$\text{Escore Z da VT}_A = \frac{VT_A - 53,577}{19,216}$$

$$\text{Escore Z da VT}_A = \frac{59 - 53,577}{19,216} = +0,28$$

9) Equação do escore Z da onda S da veia cava inferior (VCI_S):

$$\text{Escore Z da VCI}_S = \frac{\sqrt{VCI_S} - 6,478}{0,931}$$

$$\text{Escore Z da VCI}_S = \frac{\sqrt{34} - 6,478}{0,931} = -0,7$$

10) Equação do escore Z da onda D da veia cava inferior (VCI_D):

$$\text{Escore Z da VCI}_D = \frac{\sqrt{VCI_D} - 5,051}{1,041}$$

$$\text{Escore Z da VCI}_D = \frac{\sqrt{13} - 5,051}{1,041} = -1,38$$

No exemplo 3, pode-se concluir que o escore Z do DC_{VD} , das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide e das ondas S e D das veias pulmonar e cava inferior estão dentro do padrão da normalidade, sugerindo que não existem sinais de disfunção sistólica no VD, nem disfunção diastólica do VE e VD. O escore Z do DC_{VE} está acima do limite superior da normalidade nessa população estudada, podendo estar relacionado com casos de fetos hiperdinâmico secundário a anemia ou shunts arteriovenosos. Portanto, neste caso seria interessante realizar um seguimento da função cardíaca, além da investigação dos fatores que podem desencadear quadros hiperdinâmicos em fetos.

As equações do escore Z foram desenvolvidas para as 10 variáveis funcionais do coração fetal com sua aplicação exemplificada de maneira bem didática, demonstrando que sua utilização na prática ecocardiográfica é viável. Esse dado a mais ao exame ecocardiográfico funcional pode auxiliar no seguimento de fetos que estão sujeitos a desenvolver disfunção cardíaca, como por exemplo: fetos de gestantes diabéticas, com restrição de crescimento, hidróticos, anêmicos, com poli/oligôâmnio ou shunts arteriovenosos.

7.1 Limitações do estudo e perspectivas futuras

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo. Primeiramente, a avaliação funcional do coração do feto não foi comparada com nenhum outro método de imagem. A avaliação funcional qualitativa em conjunto com os critérios de seleção dos casos foram os meios utilizados para a população amostral expressar de forma mais real que estávamos diante de corações com função normal. Ainda não temos um método considerado padrão-ouro para avaliação quantitativa da função cardíaca do feto. Nosso intuito é introduzir o uso do escore Z dessas variáveis como uma forma de análise quantitativa mais palpável para essa avaliação funcional.

Neste estudo, não foram realizados ecocardiogramas no período neonatal para confirmação dos achados do exame fetal. Entretanto, acreditamos que se houvesse alguma alteração anatômica ou funcional no recém-nascido, essa informação seria obtida com certa facilidade, tendo em vista que o estudo foi realizado numa cidade onde existe uma única equipe com nove cardiologistas pediátricos que realizam todos os ecocardiogramas infantis.

Optamos por delimitar a população de estudo entre o período de 24 e 34 semanas e 6 dias de gestação pelo fato da imagem ecocardiográfica ficar com a qualidade prejudicada fora desse período gestacional, o que poderia gerar medidas inadequadas para a realização de curvas de referência.

Um fator limitante também foi a realização dos exames ultrassonográficos obstétricos por vários outros médicos ultrassonografistas, sendo necessário confiar nesses resultados normais como critério de inclusão na pesquisa.

Outra potencial limitação do trabalho é o fato de realizarmos curvas de referência, ou seja, curvas que demonstram os valores mais comuns de serem encontrados naquela margem considerada como normal para a população amostral estudada. Entretanto valores encontrados fora dessa curva não devem ser considerados como alterados de maneira isolada. Propomos assim, uma avaliação sequencial dessas medidas, isto é, medidas realizadas em semanas gestacionais diferentes no mesmo feto para acompanhamento da evolução em casos suspeitos de disfunção cardíaca.

O acréscimo das medidas estudadas durante a realização do exame ecocardiográfico foi possível em quase todos os fetos, demonstrando ser uma técnica viável no cotidiano do médico executor. As dificuldades encontradas para a execução das medidas foram relacionadas mais ao biótipo materno, o que é bastante comum nos exames ultrassonográficos. Dentre todas as medidas estudadas, o fluxo sanguíneo da veia cava inferior foi a mais difícil de se obter, devido a interferência dos fluxos sanguíneos adjacentes e dos movimentos respiratórios do feto.

No início da coleta dos dados, foi observado um tempo mais prolongado na realização do exame, o que é natural pelo fato de estarem sendo coletadas novas medidas, porém, ao longo do estudo, houve uma melhora em relação ao tempo de execução. Além disso, a coleta sistemática dessas medidas auxiliou na avaliação mais detalhada do coração fetal, com a observação mais minuciosa de algumas estruturas, o que ocasionou a incorporação da realização dessas medidas na execução de todos exames ecocardiográficos fetais realizados no serviço dessa clínica.

O presente estudo demonstrou resultados com boa confiabilidade interobservador e acumulou um grande banco de dados, permitindo a elaboração dos valores de referência e das curvas dos percentis, além do desenvolvimento de equações viáveis para a prática ecocardiográfica de escore Z das medidas funcionais do coração fetal. A formulação desses equações pode possibilitar uma validação externa com outra população de fetos normais e, também, em fetos expostos a fatores causadores de disfunção cardíaca (diabetes gestacional, restrição de crescimento intrauterino, oligo/polidrâmnio, anemia, fistulas arteriovenosas).

8 CONCLUSÕES

- Foram determinados valores de referência do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito e dos picos de velocidade da curva espectral nas valvas mitral e tricúspide, na veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar em fetos normais entre 24 e 34 semanas de gestação.
 - Foram desenvolvidas e descritas as equações do escore Z para as medidas do débito cardíaco dos ventrículos esquerdo e direito e dos picos de velocidade da curva espectral nas valvas mitral e tricúspide, na veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar em fetos normais de gestantes entre 24 e 34 semanas de gestação.
-

9 REFERÊNCIAS

1. Donofrio MTC, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:2183-242.
 2. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):22-9.
 3. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S. Functional assessment of the fetal heart: a review *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:131-44.
 4. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N. Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional - Aplicações Clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
 5. Rudolph AM. *Congenital diseases of the heart: clinical physiological considerations*. Third edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
 6. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999; 9: 402-10.
 7. Rimoldi HJA, Lev M. A note on the concept of normality and abnormality in quantitation of pathologic findings in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am*. 1963;10:589-91.
 8. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:159-64.
 9. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:922-34.
 10. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, Dahdah N. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatr Cardiol*. 2014;36: 667-76.
 11. Ghawi H, Gendi S, Mallula K, Zghouzi M, Faza N, Awad S. Fetal left and right ventricle myocardial performance index: defining normal values for the second and third trimesters - single tertiary center experience. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1808-15.
-

-
12. Van Mieghem T, Gucciardo L, Lewi P, Lewi L, Van Schoubroeck D, Devlieger R, et al. Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:58-63.
 13. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int.* 1999;41:722-7.
 14. Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Traisrisilp K, Tongsong T. Reference ranges of myocardial performance index from 12 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:859-65,34-36.
 15. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:33-6.
 16. Meriki N, Welsh AW. Development of Australian reference ranges for the left fetal modified myocardial performance index and the influence of caliper location on time interval measurement. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:87-95.
 17. Rozmus-Warcholinska W, Wloch A, Acharya G, Cnota W, Czuba B, Sadowski K, et al. Reference values for variables of fetal cardiocirculatory dynamics at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:540-7.
 18. Francisco MP, Gallarreta, Martins WP, Natri CO, Mauad Filho F, Nicolau LGC, et al. Evaluation of ductus venosus and inferior vena cava by using multiple Doppler ultrasound parameters in healthy fetuses. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:959-63.
 19. Devore GR. The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:596-8.
 20. Schneider CSC, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PEF. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from Echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:599-605 Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
 21. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY, et al., "Z - scores of the fetal aortic isthmus and duct: na aid to assessing arch hypoplasia", *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2007;29(6):628-33.
 22. Gagnon C, Bigras JL, Fouron JC, Dallaire F. Reference Values and Z Scores for Pulsed-Wave Doppler and M-Mode Measurements in Fetal Echocardiography. *American Society of Echocardiography.* 2016 May;29(5):448-460.e9.
-

-
23. Vimpeli T, Huhtala H, Wilsgaard T, Acharya G. Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11-20 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:265-71.
 24. Axt-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, et al. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270:46-55.
 25. Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Normal reference ranges of inferior vena cava doppler indices from 14 to 40 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2012;40:214-8.
 26. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. *Ecocardiografia.* 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p.43-71.
 27. Allan L, Hornberger L, Sharland G. *Textbook of fetal cardiology.* New York: Greenwich Medical Media; 2000. p.3-13.
 28. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2011;30:127-36.
 29. Khurana A, Burt A, Beck G, Anton BS, Perez M, et al. Fetal cardiac Screening Sonography: methodology. *radiographics.* 2017Jan-Feb;37(1):360-1.
 30. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenatal Diagnosis.* 2004. Dec 30;24(13):1049-59.
 31. Jouk PS, Michalowicz YUG, Grossi L. Three-dimensional cartography of the pattern of the myofibres in the second trimester fetal human heart. *Anat Embryol.* 2000;202:103-18.
 32. LeGrice IJ, Takayama Y, Covell JW. Transverseshearalong myocardial cleavage plans provides a mechanism of normal systolic wall thickening. *Circ Res.* 1995;77:182-93.
 33. Torrent-Guasp F. La estructura macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 1980;33:265-87.
 34. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Boschilia T. Deformação miocárdica tangencial (shear strain) em indivíduos normais: o seu significado. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22:20-6.
 35. Rudolph AM, Heymann MA. *Control of fetal circulation. fetal and neonatal physiology.* London: Cambridge University Press; 1983.
-

-
36. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 1967; 26:289.
 37. Heyman MA. Management of the newborn circulation. The physiological development of the fetus and newborn, part 7^a ed. London: Academic Press Inc; 1985. p.721-31.
 38. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetus of type I diabetic mothers. *J Pediatr.* 1991;118:103.
 39. Eidem B, Cetta F, O`Leary P. Ecocardiografia nas cardiopatias congenitas das crianças e dos adultos. Rio de janeiro: Di Livros editora; 2010. p.551-63.
 40. Huhta JC. Fetal congestive heart failure *Dec*;10(6):542-52. Epub 2005.
 41. Tongsong T, Wanapitak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F et al. Fetal ventricular shortening fraction in hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 2011 Jan;117(1):84-91.
 42. Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation*, March, 27, 2001.
 43. Araujo Júnior E, Novoa Y, Novoa VA, Barros FS, Rocha LA, Peixoto AB, Martins WP, Nardozza LM, Moron AF. Reference values for the volumes of foetal heart atrial wall by three-dimensional ultrasound using STIC and VOCAL methods between 20w0d and 33w6d weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Oct;29(19):3076-83.
 44. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestøl K, Støylen A, Fugelseth D. Longitudinal assessment of atrioventricular annulus excursion by grey-scale m-mode and colour tissue Doppler imaging in premature infants. *Early Human Development.* 2013;89:977-82.
 45. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, D'hooge J, Claus P, Herbots L, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart.* 2010;96;281-8.
 46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 28(1):1-39.
 47. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica JL, Satler F, Nicoloso LH, et al. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation.* 2003a;108:2377-80.
-

-
48. Graziosi P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. *HiperAtivo*. 1998;2:5.
 49. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for pulmonary venous blood flow. *Prenat Diagn*. 2002;22:786-91.
 50. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992;2:389-96.
 51. Nawaytou HM, Peyvandi S, Brook MM, Silverman N, Moon-Grady AJ. Right Ventricular Systolic-to-Diastolic Time Index: Hypoplastic Left Heart Fetuses Differ Significantly from Normal Fetuses. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Feb;29(2):143-9.
 52. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, et al. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Jan;37(1):31-6.
 53. Santana EFM, Moron AF, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Milani HJF, Sarmiento SGP, Cavalheiro S. Fetal modified left myocardial performance index monitoring during open surgery for myelomeningocele repair. *Echocardiography*. 2018 Oct;35(10):1664-70.
 54. Pacheco Silva C, Araujo Júnior E, Maccagnano Zamith M, Rabachini Caetano AC, Perez Zamarian AC, Oliveira Cavalcante R, Fernandes Moron A, Marcondes Machado Nardozza LM. Assessment of modified myocardial performance index in fetuses with growth restriction. *Med Ultrason*. 2016 Jun;18(2):207-13.
 55. Meriki N, Izurieta A, Welsh AW. Fetal left modified myocardial performance index: technical refinements in obtaining pulsed-Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Apr;39(4):421-9.
 56. Figueroa H, Silva MC, Kottmann C, Viguera S, Valenzuela I, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Arraztoa JA, Illanes SE. Fetal evaluation of the modified myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. *Prenat Diagn*. 2012 Oct;32(10):943-8.
 57. Nair A, Radhakrishnan S. Fetal left ventricular myocardial performance index: Defining normal values for Indian population and a review of literature. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016 May-Aug;9(2):132-6.
 58. Barcroft J, Torrens DS. The output of the heart of the foetal sheep. *J Physiol*. 1946;105:22.
-

-
59. Rose D. Heart rate as a behavioral indicator in the fetal rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1947;40(3):157-64.
 60. Lind J, Wegelius C. Human fetal circulation: changes in the cardiovascular system at birth and disturbances in the post-natal closure of the foramen ovale and ductus arteriosus. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1954;19:109-25.
 61. Keen EN. Human fetal ventricular outputs. *Nature.* 1956;8;178(4532):549-50.
 62. Beard RW. Response of human fetal heart and maternal circulation to adrenaline and noradrenaline. *Br Med J.* 1962;1(5276):443-6.
 63. Kratochwil A, Sassi D. The fetal echocardiogram. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat.* 1969;91(7):491-6.
 64. Winsberg F. Echocardiography of the fetal and newborn heart. *Invest Radiol.* 1972;7(3):152-8.
 65. Egeblad H, Bang J, Northeved A. Ultrasonic identification and examination of fetal heart structures. *J Clin Ultrasound.* 1975;3(2):95-105.
 66. Baumgarten K, Fröhlich H.Z. Fetal rhythm disorders during pregnancy and birth. *Geburtshilfe Perinatol.* 1972;176(4):249-65.
 67. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J.* 1980;44:444-51.
 68. Kleinman CS, Donnerstein RL, DeVore GR, Jaffe CC, Lynch DC, Berkowitz RL, et al. Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure. *New Engl J Med.* 1982;306:568-75.
 69. Allan L. Prenatal diagnosis of structural cardiac defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(1):73-6.
 70. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.3):e265-e302.
 71. American Institute of Ultrasound in Medicine. Standards for the performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination. Laurel, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine; 1994.
 72. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):107-13.
-

-
73. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, et al. American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:803-10.
 74. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Dopplerechocardiographic study. *Circulation.* 1986;6:1208-16.
 75. Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, et al. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet.* 1996;348: 854-7/
 76. Ozkutlu S, Akça T, Kafali G, et al. The results of fetal echocardiography in a tertiary center and comparison of low and high-risk pregnancies for fetal congenital heart defects. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10:263-269.
 77. Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, McDonald RW, Reller MD, et al. Gestational Age- and Growth-Related Alterations in Fetal Right and Left Ventricular Diastolic Filling Patterns. *Am J Cardiol.* 1997;79:173-77.
 78. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994;(4):381-90.
 79. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fittschen M, Al Naimi A, Reinhard I, Willruth A. Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenatal Diagnosis.* 2016;36,1033-40.
 80. Better DJ, Kaufman S, Allan LD. The normal pattern of pulmonary venous flow on pulsed Doppler examination of the human fetus. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996 May-Jun;9(3):281-5.
 81. Paladini D, Palmieri S, Celentano E, Guida F, Salviati M, Morra T, et al. Pulmonary venous blood flow in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Jul;10(1):27-31.
 82. Laudy JA, Huisman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Oct;6(4):277-81.
 83. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. *Prenat Diagn.* 2002 Sep;22(9):786-91.
-

-
84. Brezinka C, Laudy JA, Ursem NT, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal pulmonary venous flow into the left atrium relative to diastolic and systolic cardiac time intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Mar;13(3):191-5.
 85. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1168-73.
 86. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageotghion A, Baschat AA et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep; 48 (3): 333-9).
 87. Royston P. Constructing time-specific reference ranges. *Stat Med.* 1991;10: 675-690 e Royston P, Wright EM. How to construct "normal ranges" for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:30-38.
 88. Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:29-34.
 89. Bujang MA, N. A simplified guide to determination of sample size requirements for estimating the value of intraclass correlation coefficient: a review. *The Journal of the School of Dental Sciences, USM Arch Orofac Sci Review Article* (2017), 12(1): 1-11. Mohamad Adam a,b*, Nurakmal
 90. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine* (2016) 15, 155-63.
 91. Tutschek B, Schmidt KG. Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):13-21.
 92. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD. Blood flow in pulmonar veins: I. Studies in dog and man. *Cardiovasc Res.* 1979a;13:667-76.
 93. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD. Blood flow in pulmonar veins: II. The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart. *Cardiovasc Res.* 1979b;13:677-83.
 94. Rajagopalan B, Bertram CD, Stallard T, Lee GD. Blood flow in the pulmonary veins: III. Simultaneous measurements of their dimensions, intravascular pressure and flow. *Cardiovasc Res.* 1979c;13:684-92.
 95. Talbert DG, Johnson P. The pulmonary vein Doppler flow velocity waveform: feature analysis by comparison of in vivo pressures and flows with those in a computerized fetal physiological model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:457-67.
-

96. Mori A, Uchida N, Ishiguro Y, Atsuko T, Kanako M, Mikio M. Evaluation of cardiac function of the fetus by inferior vena cava diameter pulse waveform. *Am Heart J.* 2007;154:789-94.
 97. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ Doppler studies in vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation.* 1990;81(2):498-505.
 98. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography.* 2001;18:9-13.
-

ANEXO 1 – Estudos relacionados com os valores de referência das medidas funcionais através do Ecodoppler cardiograma fetal bidimensional.

| Estudos | n | Local | IG(sem) | Valores de referência | Curvas de Percentil | Escore Z | Aplicabilidade do escore |
|---------------------------------------|-----|---------------------------|----------|---|--------------------------------------|----------|----------------------------------|
| Vimpeli et al, 2009 ²³ | 143 | Finlandia | 11-20 | DCC aumenta (9 – 121ml/min) | Débito do VD e VE e combinado | Não | - |
| Gagnon et al, 2016 ²² | 104 | Canadá | 18-39 | 57 medidas, incluindo: DC do VE e VD, onda E e A das VM e VT, ondas S e D da VCI | - (curva de escore Z) | Sim | Difícil interpretação da equação |
| Mielke et al, 2001 ⁴² | 222 | Alemanhã | 13-41 | DCC aumenta (40-1470ml/min) | Débito e volume do VD e VE, FO, CA | Não | - |
| Rozmus et al, 2010 ¹⁷ | 198 | Polonia | 11-14 | Onda E e A aumentam na VM e na VT | Índice de TEI, onda E e A da VM e VT | Não | - |
| Harada et al, 1997 ⁷⁷ | 307 | Estados Unidos da America | 17-39 | Onda E aumenta e onda A constante nas VM e VT | Onda E e A da VM e VT | Não | - |
| Hecher et al, 1994 ⁷⁸ | 143 | Londres | 20-40 | aumenta S e D no DV, VH, VCI, onda E aumenta e onda A constante na VM e na VT | DV, VHd, VCI, VM, VT | Não | - |
| Gallarreta et al, 2010 ¹⁸ | 46 | Brasil (Ribeirão Preto) | 22-38 | DV e VCI aumentam a velocidade com diminuição do IP. Aumento do tempo de aceleração | DV e VCI | Não | - |
| Axt-Flidner et al, 2005 ²⁴ | 329 | Alemanha | 20-42 | Onda S e D aumentam na VCI, IP e IPV dessas veias diminuem | DV, VCI, VHd | Não | - |
| Luewan et al, 2012 ¹⁴ | 645 | Tailandia | 12-40 | IP, IPV, índice de pré-carga | VCI | Sim | Interpretação mais clara |
| Bahlmann et al, 2016 ⁷⁹ | 365 | Alemanha | 18-41 | Onda S, D e A aumentam | VP | Não | - |
| Brezinka et al, 1999 ⁸⁴ | 60 | Holanda | 20-36 | TE, TF, TCI, TRI sem mudanças | VP | Não | - |
| Better et al, 1996 ⁸⁰ | 52 | EUA (NY) | 16-termo | Onda S, D e A aumentam, sem influencia da FC | VP | Não | - |
| Paladini et al, 1997 ⁸¹ | 101 | Italia | | Onda S, D e a aumentam | VP | Não | - |
| Laudy et al, 1995 ⁸² | 123 | Holanda | 20-40 | Onda S, D e a aumentam, S/D reduziu | VP | Não | - |
| Lenz et al, 2002 ⁴⁹ | 98 | Alemanha | 19-37 | Onda S, D e a aumentam | VP | Não | - |

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

Pesquisador: Luciane Alves da Rocha Amorim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91114718.8.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.006.798

Apresentação do Projeto:

Trata-se de EMENDA 1 ao protocolo

Projeto CEP/UNIFESP n: 0647/2018

A avaliação cardíaca do feto é composta de duas etapas: anatômica e funcional. Na avaliação anatômica, respeitamos a análise segmentar sequencial das estruturas cardíacas, para detectarmos a presença ou não de alguma doença cardíaca congênita (DCC); e no estudo da função cardíaca, observamos além da frequência e ritmo cardíaco, a efetiva contração das fibras miocárdicas e sua capacidade em manter o débito cardíaco para o feto. Atualmente, o estudo anatômico do coração fetal já está melhor estabelecido na rotina dos profissionais especialistas no assunto. No entanto, apesar da grande importância em se avaliar a função cardíaca do feto, não há ainda um consenso em relação a qual técnica deva ser utilizada. Observam-se algumas dificuldades em se encontrar o método mais adequado e capaz de detectar mais precocemente a disfunção cardíaca fetal, motivo pelo qual muitos pesquisadores se empenham em estudar os vários métodos existentes atualmente. Nossa proposta é estudar a função cardíaca fetal normal por meio de curvas de referência, de forma a compreender um pouco mais o que ocorre no miocárdio desses fetos, através de ferramentas ecocardiográficas de fácil acesso na prática diária, utilizando a imagem bidimensional complementada com o Doppler colorido e pulsado. --HIPÓTESE: É possível

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.006.798

padronizar as medidas de avaliação funcional do coração fetal normal pelo ecodopplercardiograma bidimensional?

Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Determinar curvas de referência para a função sistólica e diastólica do ventrículo direito e do esquerdo ao longo da gestação através do ecodopplercardiograma bidimensional calculando o débito cardíaco nos fetos normais e medindo os picos de velocidade da curva espectral das valvas atrioventriculares, da veia cava inferior e de pelo menos uma veia pulmonar nos fetos normais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos no parecer original

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de EMENDA 1 ao protocolo

Justificativa da Emenda:

Adequação do título do projeto para melhor esclarecimento do objetivo do trabalho.

de:

Título anterior: PADRONIZACAO DA AVALIACAO FUNCIONAL DO CORACAO DE FETOS NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

para:

"DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

documentos apresentados para a emenda

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer acatado pelo colegiado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| | |
|--|-----------------------------------|
| Endereço: Rua Francisco de Castro, 55 | CEP: 04.020-050 |
| Bairro: VILA CLEMENTINO | |
| UF: SP | Município: SAO PAULO |
| Telefone: (11)5571-1062 | Fax: (11)5539-7162 |
| | E-mail: cep@unifesp.edu.br |



Continuação do Parecer: 3.006.798

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1226096_E1.pdf | 08/10/2018 23:18:16 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | ANEXO_3_TCLE.docx | 08/10/2018 23:12:17 | Luciane Alves da Rocha Amorim | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto_titulo_novo.pdf | 08/10/2018 23:07:24 | Luciane Alves da Rocha Amorim | Aceito |
| Outros | Luciane.jpeg | 04/06/2018 22:47:01 | Luciane Alves da Rocha Amorim | Aceito |
| Outros | termo_de_anuencia.pdf | 11/05/2018 14:31:08 | Luciane Alves da Rocha Amorim | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | doutorado_plataforma_brasil.doc | 11/05/2018 14:29:48 | Luciane Alves da Rocha Amorim | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

Essas informações são fornecidas para sua PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA neste estudo, que visa estudar a função do coração dos fetos através da ecocardioplercardiograma bidimensional. As pacientes que aceitarem participar deste estudo serão encaminhadas para o rastreamento de doença cardíaca congênita a ser realizado pela pesquisadora Luciane Alves da Rocha Amorim. Inicialmente responderão a um questionário contendo dados de identificação (nome, endereço, telefone, dados da gravidez, etc.). Em seguida será realizado um exame de ecocardiografia fetal. Será então realizado uma avaliação da anatomia e da função do coração do feto com o ecodopplercardiograma bidimensional.

Os exames serão realizados com a paciente deitada de costas, em uma mesa apropriada para exame ultrassonográfico, apenas expondo o abdome gravídico.

Os exames de ultrassonografia fetal não acarretam riscos ou danos adicionais para você ou o seu bebê. Algumas pacientes podem apresentar leve desconforto na região lombar (costas) ou sensação de tontura por conta da posição. Estes sintomas são facilmente resolvidos pedindo à paciente que vire durante alguns instantes para o seu lado esquerdo.

O estudo não trará benefício direto ou imediato para a gestante. Trata-se de um estudo experimental que objetiva avaliar a função cardíaca do seu bebê através do método convencional (bidimensional). O presente estudo pretende auxiliar na avaliação da função do coração de fetos normais, no entanto, seus benefícios somente poderão ser estimados após a análise criteriosa dos resultados.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Luciane Alves da Rocha Amorim que pode ser encontrada no endereço – Av. Djalma Batista, n. 1719, torre Medical, 10^o andar, sala 1007. Manaus – Amazonas. Telefone(092) 3343-8728 ou (092) 98249-2206. Email: lucianerocha.amorim@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Prof.Francisco de Castro, n: 55, - 04020-050. O E-mail é: CEP@unifesp.edu.br. Fone:011-5571-1062; 011-5539-7162

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, a senhora tem direito a tratamento médico imediato e gratuito na Instituição.

Eu, Luciane Alves da Rocha Amorim, comprometo-me a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

“Esse termo foi elaborado em duas vias devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o Sr. e a outra conosco.” Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa.

Eu _____ acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: DETERMINAÇÃO DA CURVA DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS FUNCIONAIS E DOS ESCORES Z NO CORAÇÃO DE FETOS NORMAIS POR MEIO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

Eu discuti com o Dra. Luciane Alves da Rocha Amorim, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: / /

Assinatura da testemunha

Data: / /

Para casos de voluntários menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dra. Luciane A. da Rocha Amorim

CRM- SP 115235

CRM-AM 4786

Data: __/__/____

ANEXO 4 – Indicações para rastreamento de doenças cardíacas congênitas**1.1 Fatores de risco maternos**

- a) Doenças maternas metabólicas
 - Diabetes mellitus pré-gestacional
- b) Doenças maternas autoimunes
 - Lúpus, presença de anticorpos autoimunes (anti-Ro, anti- LA)
- c) Doença cardíaca congênita materna
- d) Outras doenças: Fenilcetonúria
- e) Exposição Materna a agentes teratogênicos
 - Drogas: álcool, anticonvulsivantes, ácido retinóico, lítio
 - Infecções congênitas: rubéola
 - Exposição à radiação ou agentes radioativos no início da gestação.

1.2 Fatores de risco fetais

- a) Suspeita de doença cardíaca congênita
 - b) Arritmias cardíacas
 - c) Hidropisia fetal não imune
 - d) Malformações extra-cardíacas com associação aumentada com cardiopatia
 - Posição cardíaca anormal
 - Anomalias da parede abdominal: onfalocele, ectopia cordis
 - Anomalias do mediastino: hérnia diafragmática congênita, atresia de esôfago
 - Anomalias gastrointestinais: atresia duodenal, situs inverso visceral
 - Anomalias da nuca: edema nucal, higroma cístico, translucência nucal aumentada, independente do resultado do cariótipo
 - Artéria umbilical única
 - Fístula traqueoesofágica
-

- Anomalias renais: displasia renal
- Anomalias do sistema nervoso central: hidrocefalia, microcefalia, agenesia do corpo caloso, encefalocele
- e) Anomalias cromossômicas (cariótipo alterado)
 - Trissomia do 18 – Sd de Edwards
 - Trissomia do 13 – Sd de Patau
 - Trissomia do 21 – Sd de Down
 - Monossomia do cromossomo X – Sd de Turner
- f) Gestação gemelar: gêmeos monozigóticos, gêmeos toracópagos

1.3 Fatores de risco familiar

- a) História familiar de doença cardíaca congênita
 - b) Filho ou feto previamente afetado por doença cardíaca congênita
 - c) História familiar de heranças monogênica/ Síndromes Mendelianas
 - Síndrome de Marfan
 - Síndrome de DiGeorge
 - Síndrome de William
 - Síndrome de Holt-Oram
 - Síndrome de Noonan
-

ANEXO 5 – Protocolo de Pesquisa**PROTOCOLO DE PESQUISA****Dados clínicos**

Nome: _____ Tel: _____

Idade: _____ Raça: _____ Escolaridade: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Tabagismo: ()sim ()não Etilismo: ()sim ()não Usuária de droga: ()sim ()não

Tempo de gestação: _____ Antecedente gestacional: G P A

Indicação do exame: _____

Dados ecocardiográficos

1) Avaliação da função sistólica

a) Ventrículo Esquerdo:

medida 1) ITV aorta: _____ FCF: _____ VAo: _____

débito cardíaco do ventrículo esquerdo: _____

b) Ventrículo Direito:

medida 1) ITV pulmonar: _____ FCF: _____ VP: _____

débito cardíaco do ventrículo direito: _____

2) Avaliação da função diastólica

a) Ventrículo Esquerdo:

fluxo de entrada mitral – onda E: _____ onda A: _____

fluxo de entrada veia pulmonar – onda S: _____ onda D: _____

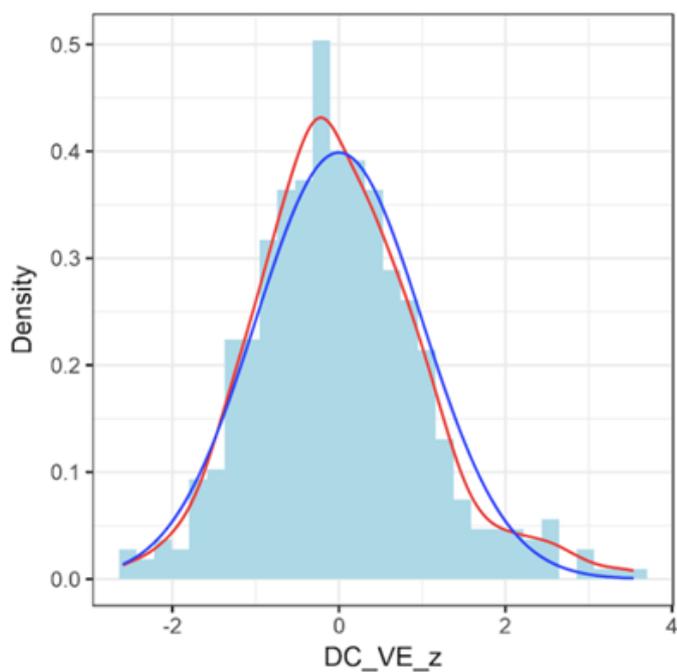
b) Ventrículo Direito:

fluxo de entrada tricúspide – onda E: _____ onda A: _____

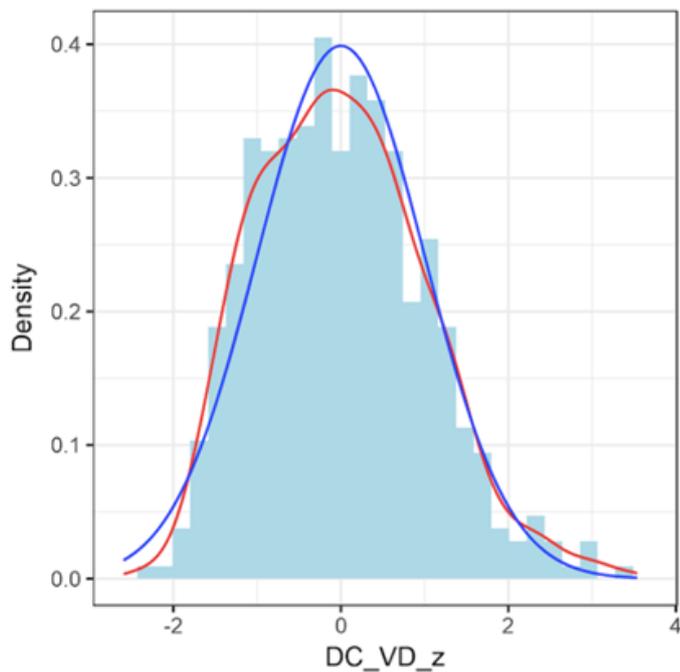
fluxo de entrada veia cava inferior – onda S: _____ onda D: _____

Anexo 6 – Histogramas das variáveis estudadas

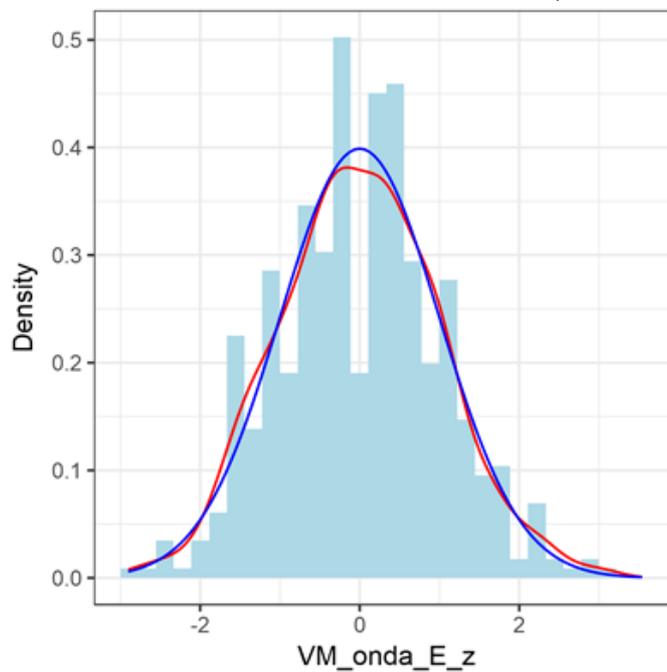
6.1 Histograma do escore Z do débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DC_VE_z)



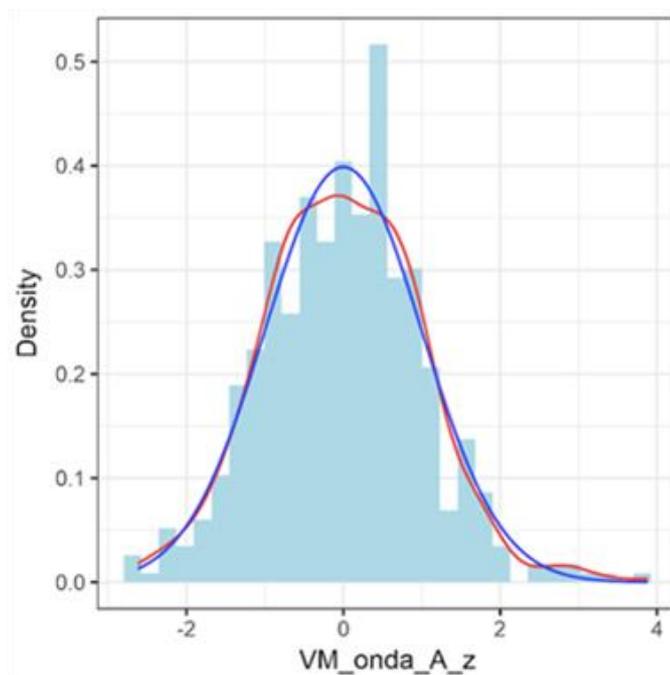
6.2 Histograma do escore Z do débito cardíaco do ventrículo direito (DC_VD_z)



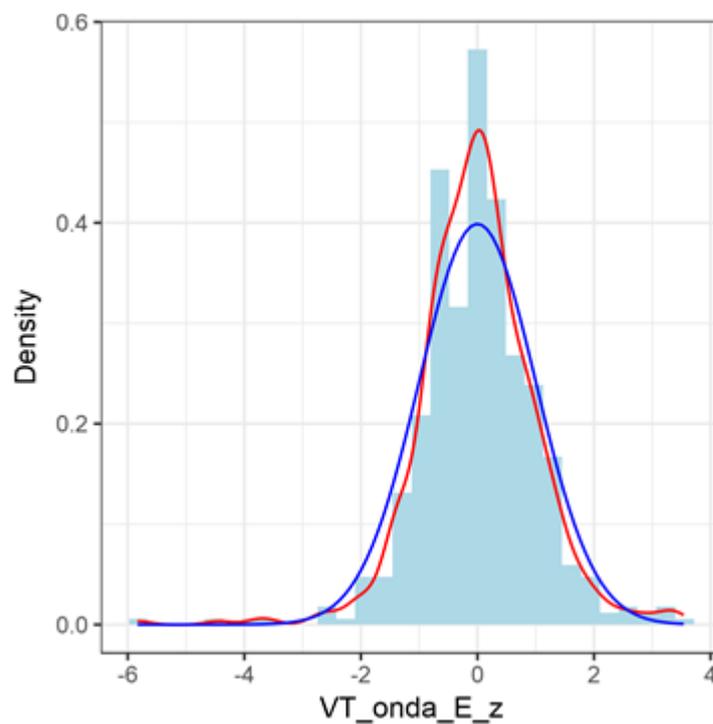
6.3 Histograma do escore Z da onda E da valva mitral (VM_onda_E_z)



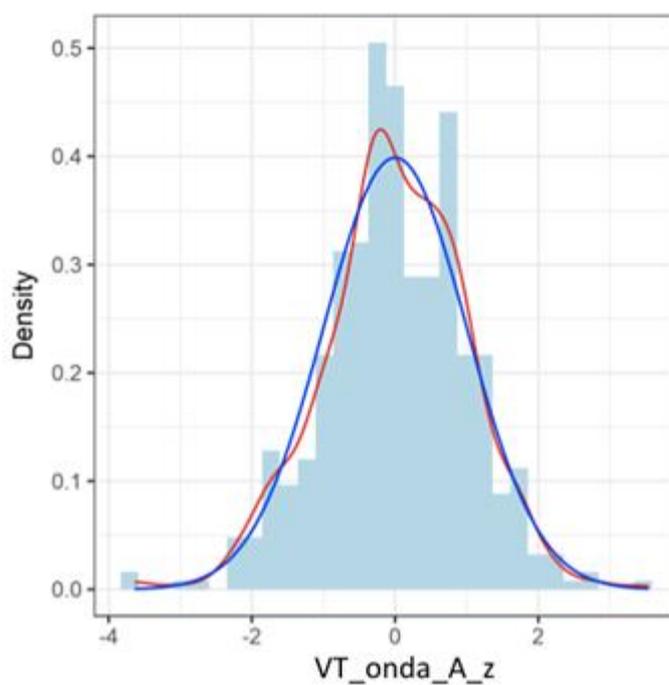
6.4 Histograma do escore Z da onda A da valva mitral (VM_onda_A_z)



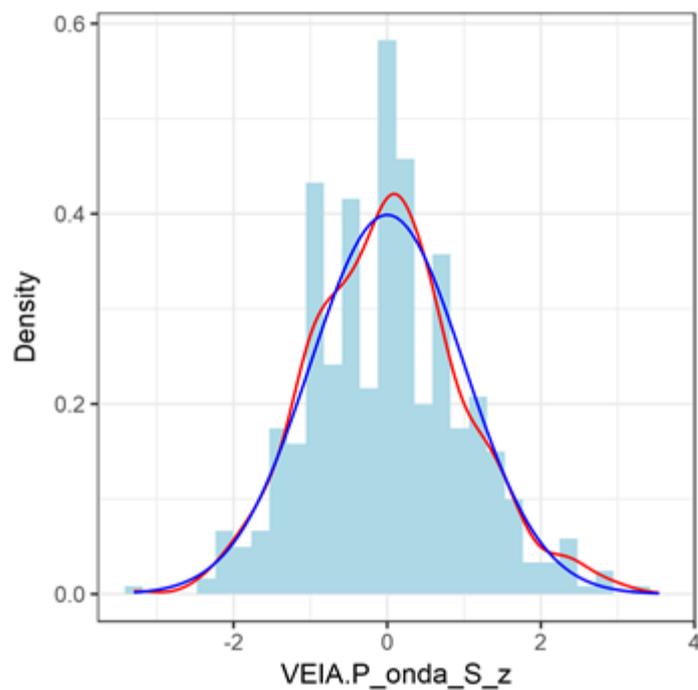
6.5 Histograma do escore Z da onda E da valva tricúspide (VT_onda_E_z)



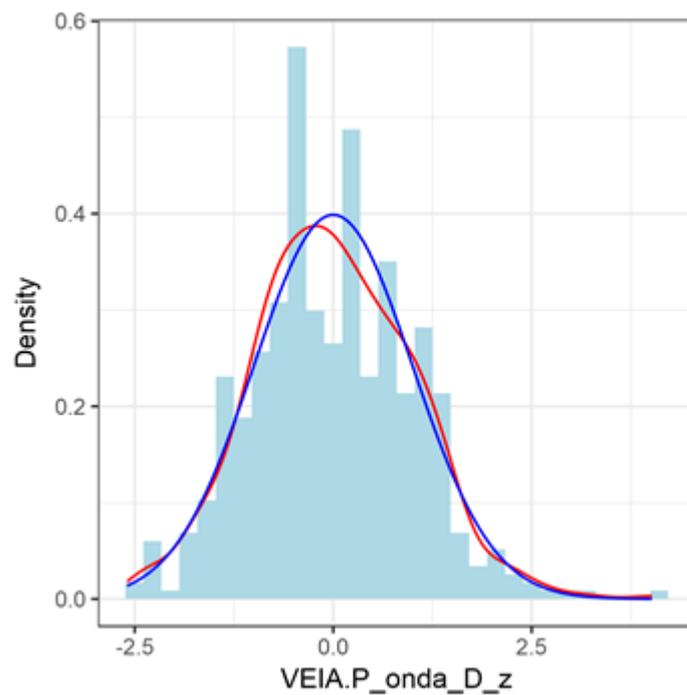
5.6. Histograma do escore Z da onda A da valva tricúspide (VT_onda_A_z).



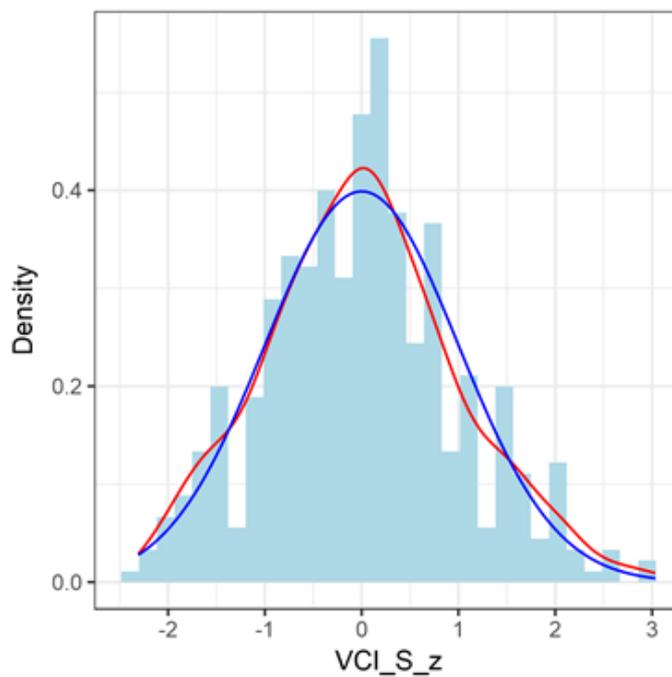
6.7 Histograma do escore Z da onda S da veia pulmonar (VEIA P_onda_S_z)



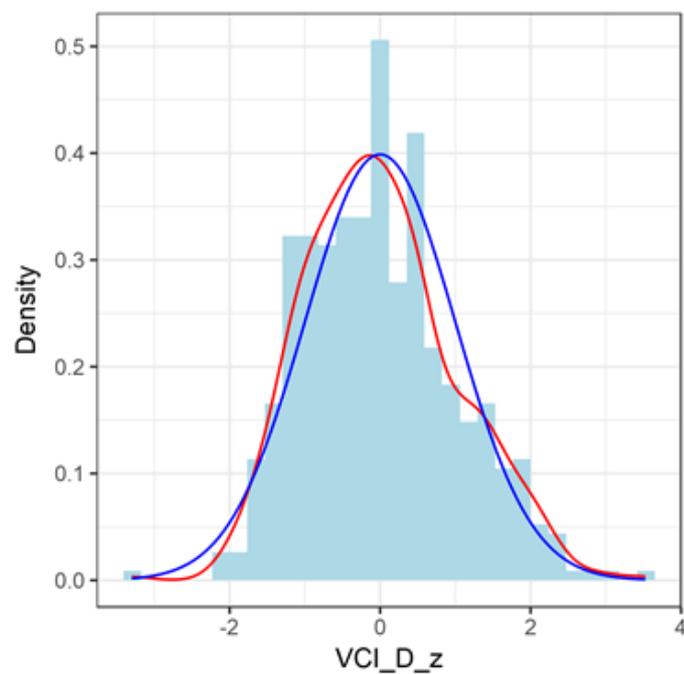
6.8 Histograma do escore Z da onda D da veia pulmonar (VEIA P_onda_D_z)



6.9 Histograma do escore Z da onda S da veia cava inferior (VCI_S_z)



5.10 Histograma do escore Z da onda D da veia cava inferior (VCI_D_z)



Anexo 7 – Artigo Científico I

Pediatric Cardiology
<https://doi.org/10.1007/s00246-018-2026-1>

ORIGINAL ARTICLE



Z-Score Reference Ranges for Fetal Heart Functional Measurements in a Large Brazilian Pregnant Women Sample

Luciane Alves Rocha¹ · Liliam Cristine Rolo¹ · Luciano Marcondes Machado Nardozza¹ · Gabriele Tonni² · Edward Araujo Júnior¹

Received: 2 August 2018 / Accepted: 1 November 2018
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

The objective of this study was to determine the reference values for fetal heart functional measurements at 24 and 34 weeks of gestation and to develop Z-score equations for all measurements. A single-center, prospective, cross-sectional study with normal fetuses between 24 and 34 weeks of gestation was performed. All pregnant women underwent a comprehensive fetal Doppler echocardiogram with anatomical and functional analysis. Measurements of left and right cardiac output, combined cardiac output, mitral and tricuspid valve flow, inferior vena cava flow, and pulmonary vein flow were performed. The Shapiro–Wilk test and histogram evaluation were performed on all variables. Linear regression was used to assess the relationships between measurements and gestational age. A total of 612 pregnant women with singleton and normal fetuses were included. We assessed the reference values and percentiles of cardiac function as a function of gestational age. The variables that were not normally distributed were subjected to logarithmic or square root transformation. Eleven Z-score equations were developed, with equations for left and right ventricle output and combined cardiac output that were dependent on gestational age and with other equations that were independent of gestational age. The present study produced a large database, allowing the demonstration of reference values and percentiles as well as the development of Z-score equations to facilitate the echocardiographic evaluation of fetal heart function.

Keywords Fetal heart · Two-dimensional echocardiography · Cardiac function · Reference values

Introduction

Fetal heart evaluation comprises two steps: the anatomical exam, where we evaluate whether congenital heart disease (CHD) is present, and the functional exam, where we determine whether the contraction of the heart muscle is effective and able to maintain cardiac output (CO) to the fetus, as well as its frequency and rhythm. Currently, the anatomical study of the fetal heart is a well established procedure for

obstetric sonographers. However, there is no consensus concerning the optimal approach in the evaluation of the fetal heart function, despite its undeniable clinical value [1, 2]. Determining which method is the most diagnostic in identifying cardiac dysfunction during early pregnancy is challenging [1–3]. Fetal movements and positioning, a high heart frequency, different myocardial fiber architectures [4], and the unique serial blood circulation of the fetus are notable and may hinder cardiac function evaluation [5].

The functional evaluation of the fetal heart provides important information about its hemodynamic state and its cardiovascular adaptation in the face of various perinatal complications. This information may be very useful in the clinical management of mothers with fetuses presenting with fetal growth restriction (FGR), in monozygotic twins, in hydropic fetuses, in cases of fetal arrhythmias, and in case of maternal diabetes mellitus. Based on the importance of this information, some studies have been carried out with the various existing echocardiographic techniques to improve the functional evaluation [2].

✉ Edward Araujo Júnior
araujojred@terra.com.br

¹ Department of Obstetrics, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo (EPM-UNIFESP), Rua Belchior de Azevedo, 156 apto. 111 Torre Vitoria, São Paulo, SP CEP 05089-030, Brazil

² Prenatal Diagnostic Service, Department of Obstetrics and Gynecology, Istituto di Ricerca a Carattere Clinico Scientifico (IRCCS), AUSL Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

In the current literature, there is a tendency to describe echocardiographic measurements using Z-score equations in pediatric echocardiograms, as these equations have demonstrated to be reliable in determining the normalcy of the findings [6–10]. In fetal cardiology, however, the reference values and Z-score equations are still being established. Several reports have used the Z-score to evaluate the anatomical structures of the fetal heart [11–14]; however, there is a paucity of such studies evaluating fetal heart function [14–17].

Therefore, the primary aim of this study was to determine the reference values for fetal cardiac function as measured from 24 to 34 weeks of gestation while the secondary aim was to develop Z-score equations for all measurements through the fetal Doppler echocardiogram.

Materials and Methods

Study Population

From January to December 2017, a prospective cross-sectional study was conducted between the 24th and 34th weeks of pregnancy. Pregnant women were recruited on demand at a private outpatient clinic in Manaus-AM, North of Brazil. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of São Paulo (UNIFESP), and the study was approved under procedure No. 2.726.480. Voluntary patient participation was sought, and those who agreed signed a consent form.

The inclusion criterion was singleton pregnancy with the gestational age determined according to the last menstrual period and confirmed by ultrasound examination performed up to the 13th week. The exclusion criteria were as follows: any structural abnormality cardiac or non-cardiac, chromosomal abnormalities (documented or suspected); increased nuchal thickness at the first trimester scan; a small for gestational age fetus; polyhydramnios and oligohydramnios (amniotic fluid index below the 5th percentile or above the 95th percentile for gestational age [18]); pregnant women with chronic diseases that might affect fetal growth and development (e.g., chronic hypertension, diabetes mellitus, and collagenosis); intense sound beam attenuation due to conditions such as maternal obesity (body mass index—BMI > 35 kg/m²) or surgical scars; or smokers and/or illicit drugs users.

Fetal Echocardiography

All fetal echocardiographic examinations were performed by one fetal cardiologist (L.A.R.A.) using a Vivid 7 (General Electric, Horten, Norway) ultrasound apparatus equipped with a 3.5-MHz curved-array transducer. A systematic assessment of fetal heart structure was performed. All

pulsed-wave Doppler (PWD) flow recordings were obtained with an insonation angle of < 30° between the cursor and the direction of blood flow. Angle correction was not used. PWD analysis of the tricuspid, mitral, pulmonary, and aortic valves, as well as pulmonary vein and inferior vena cava, were obtained. Peak velocities of the tricuspid valve, mitral valve, and pulmonary vein were assessed using Doppler flow data. The velocity–time integral was measured on the aortic and pulmonary valves. Fused inflow E- and A-waves were excluded from the analysis. Two-dimensional measurements of the pulmonary valve and the aortic valve as well as the fetal heart rate were also acquired to compute cardiac outputs. All exams were performed only once for each fetus. For any given cardiac dimension, measurements were made only if excellent views of the cardiac structure had been obtained and recorded. Consequently, not all structures were measured in every pregnant woman. However, there were < 10% of missing values for each of the 14 measured variables.

The evaluation of the systolic fetal heart function was estimated with the left and right cardiac output (LCO and RCO) and combined cardiac output (CCO), with the measurement of the valve diameter and the heart rate. To evaluate the fetal diastolic fetal function, we used the following parameters: the velocity peaks of the spectral curve of the atrioventricular valves together with the inferior vena cava and at least one pulmonary vein.

Statistical Analysis

Categorical variables were reported with their absolute and relative values, and continuous variables were described as the means with their variabilities (standard deviations and/or amplitudes). The 10th, 50th, and 90th percentile curves were constructed for each variable according to gestational age (in weeks) per the method proposed by Altman and Chitty [19].

To evaluate the normality of the variables, we used the Shapiro–Wilk test and histograms. Transformation functions “f(x)” (e.g., logarithm, square root) were applied to reduce deviations from what would be expected from a normal distribution. Linear regression was used to evaluate the relationship between the functional measurements and gestational age. The Z-score equations were generated according to *p* values < 0.05 and a coefficient of determination (R^2) ≠ 0.

The variables that were independent of gestational age had their Z-score equations developed from the mean and standard deviation of the original measures or of the residuals of the normalized measurements. The variables that were dependent on gestational age had their Z-score equations generated from the relationship between the residuals of the normalized values and the linear regression of the obtained data, divided by the respective standard deviation. Statistical significant differences were considered for *p* values < 0.05. Echocardiogram data obtained were then transferred to

spreadsheets in Excel 2007 software (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and analyzed using STATA/IC version 12.1 (College Station, TX, USA) from MacBook (Apple Inc., Cupertino, CA, USA).

Interobserver Variability

To determine the interobserver variability of Doppler echocardiographic measurements, we randomly selected 63 fetuses. The randomization was performed on the webpage <http://www.randomizer.org>. A second examiner, with 4 years of experience of obstetrics ultrasound, made all measurements. This examiner did not have access to the results obtained by the first examiner (L.A.R.A.). The reproducibility and reliability of measurements were assessed using intraclass correlation coefficients (ICC) for interobserver agreement by two-way random effects, with their respective 95% confidence intervals (CI). Values < 0.5 are indicative of poor reliability, values between 0.5 and 0.75 indicate moderate reliability, values between 0.75 and 0.9 indicate good reliability, and values > 0.90 indicate excellent reliability [20].

Results

Of the 806 fetal echocardiograms performed between January 2017 and December 2017, 58 cases were excluded due to the identification of structural heart abnormalities, and 80 pregnant women were excluded because BMI > 35 kg/m² (Fig. 1). A total of 612 pregnant women were included in the final analysis. The mean age of the pregnant women was 29.2 ± 5.8 years, and 19.8% presented with age ≥ 35 years. The mean BMI and gestational age were 27.7 kg/m² and 29 weeks, respectively. Almost 80% of the pregnant women underwent routine screening: 15% for maternal risk, 1.1% due to fetal risk, and 1.6% due to family risk (Table 1).

Figure 2 shows the normal percentile reference curves of the functional measurements.

The RCO, LCO, and CCO increased with advancing gestational age (Fig. 3). Although some gestational ages showed minimal decreases, a consistent increase in CO, in both the left and right ventricles, was noticeable ($R^2=0.31$ and 0.33 , $p<0.001$, respectively) (Table 2; Fig. 2a, b). The RCO/LCO ratio was 1.8 ± 0.7 , showing that the RCO was indeed predominant in relation to the LVO during the entire gestational age period.

Regarding the percentile reference curves of the peak of blood flow velocity in the spectral curve of the mitral and tricuspid valves by the E-wave and the A-wave, we observed that there were no significant differences between

Fig. 1 Flowchart of the study

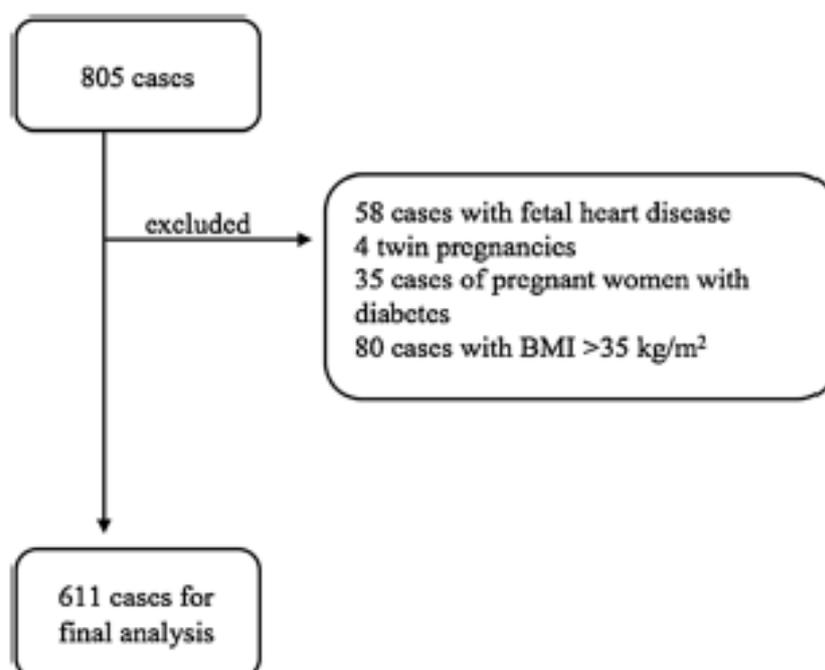


Table 1 Baseline characteristics of the pregnant women ($n=611$)

| Variables | |
|--|------------|
| Maternal age, in years (mean, SD) | 29.2 (5.8) |
| Fetal Echo GA, in weeks (mean, SD) | 29.7 (2.4) |
| Body mass index, in kg/m ² (mean, SD) | 27.7 (3.5) |
| Race [n (%)] | |
| White | 186 (30) |
| Mixed | 426 (70) |
| Education level [n (%)] | |
| Completed high school | 257 (42.2) |
| Some high school | 100 (16.4) |
| Secondary school | 234 (38.4) |
| Primary school | 18 (2.9) |
| Indications for fetal echo [n (%)] | |
| Routine | 500 (81.7) |
| Maternal risk factor | 92 (15) |
| Fetal risk factor | 7 (1.1) |
| Family risk factor | 10 (1.6) |

GA gestational age, Echo echocardiogram, SD standard deviation

the values with advancing gestational age (Fig. 2c–f). The ratios between the E-wave and the A-wave of the mitral and tricuspid valves had mean values of 0.6 ± 0.13 and

0.7 ± 0.12 , respectively, showing that the A-wave was actually predominant in relation to the E-wave in the mitral and tricuspid valves throughout the period from 24 to 34 weeks of gestation.

Considering at least one pulmonary vein for the measurement of blood flow by the S- and D-waves, we recorded the percentile curve of the velocities, and we noted that there was no significant change in the values with advancing gestational age. Although the S-wave presented $p < 0.001$, there was no correlation ($R^2=0.04$) (Fig. 2g, h). The ratio between the S-wave and the D-wave of the pulmonary vein showed a mean value of 1.2 ± 0.2 .

The 50th percentile of the blood flow velocity of the inferior vena cava measured by the S-wave and D-wave showed statistically increased values with the advancement of gestational age ($p < 0.001$), but the correlation was poor ($R^2=0.052$ and 0.02 , respectively) (Fig. 2i, j). For the ratio between the S-wave and the D-wave of the inferior vena cava, we observed a mean value of 1.7 ± 0.6 .

The equations of the Z-score were developed for all 11 variables studied, according to the following formulas:

$$Z\text{-score} = (f(x) - E(x)) / SD(x); \quad (1)$$

where $f(x)$ is the transformation function to which the variable was subjected to generate a distribution that was closer

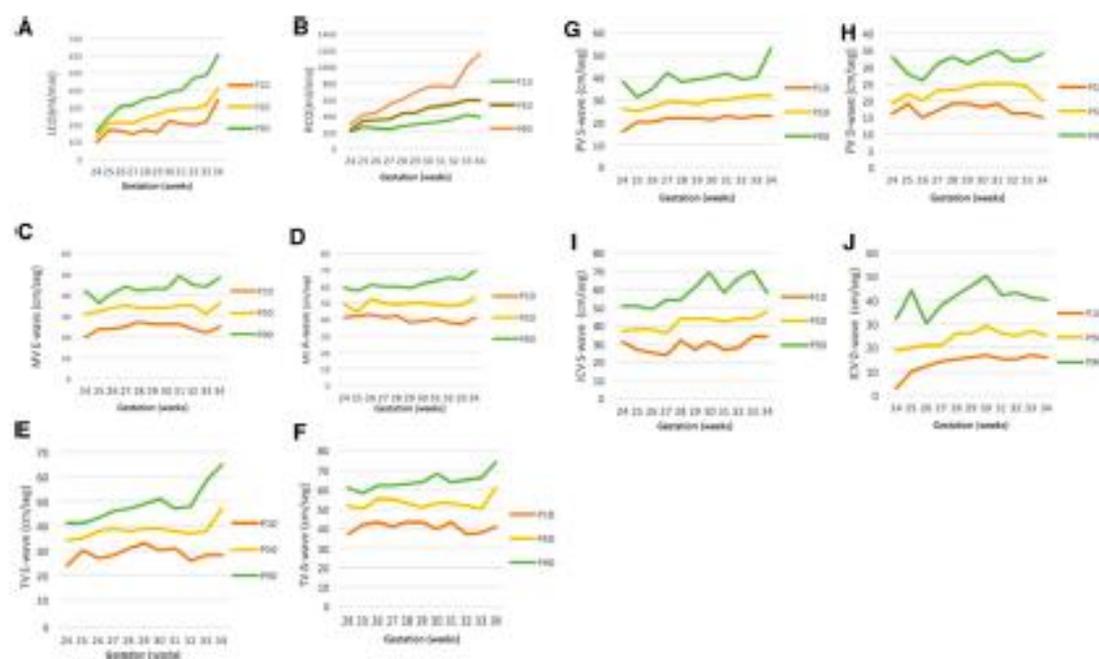


Fig. 2 a–j Percentile curves of the functional cardiac measurements evaluated in normal fetuses between 24 and 34 weeks of gestation. LCO left cardiac output, RCO right cardiac output, MV mitral valve, TV tricuspid valve, PV pulmonary vein, IVC inferior vena cava

Pediatric Cardiology

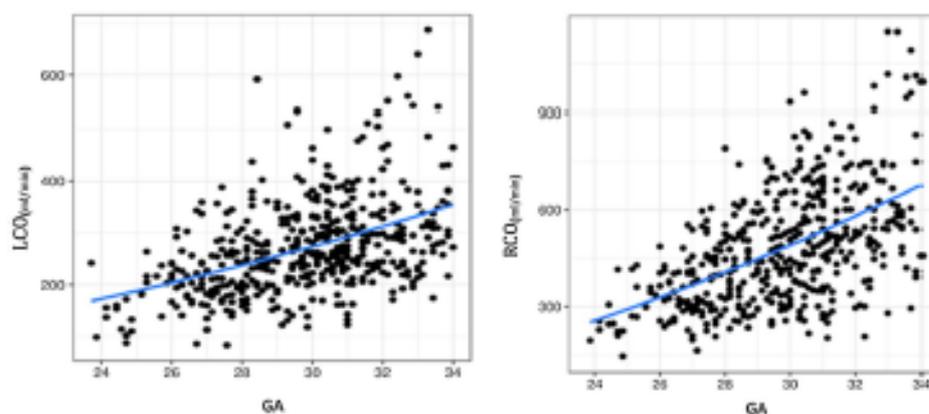


Fig. 3 Scatter plot showing the relationship between left ventricular and right ventricular cardiac output (LCO and RCO, mL/min) and gestational age (GA), superimposed on a solid line representing the

value adjusted by the linear regression equation in normal fetuses between 24 and 34 weeks of gestation

Table 2 Parameters of linear regressions between gestational age and the transformed variables

| Variables | B | Intercept | P | R ² |
|------------------|--------|-----------|--------|----------------|
| LCO | 0.667 | -3.687 | <0.001 | 0.31 |
| RCO | 0.992 | -7.989 | <0.001 | 0.33 |
| CCO | 1.060 | -4.875 | <0.001 | 0.30 |
| MV _E | 0.034 | 4.768 | 0.002 | 0.017 |
| MV _A | 0.023 | 6.310 | 0.04 | 0.007 |
| TV _E | 0.056 | 4.469 | <0.001 | 0.034 |
| TV _A | -0.003 | 7.389 | 0.8115 | <0.001 |
| PV _S | 0.054 | 3.791 | <0.001 | 0.041 |
| PV _D | 0.034 | 3.864 | 0.001 | 0.017 |
| IVC _S | 0.056 | 4.469 | <0.001 | 0.034 |
| IVC _D | 0.085 | 3.978 | <0.001 | 0.052 |

LCO left cardiac output, RCO right cardiac output, CCO combined cardiac output, MV mitral valve, TV tricuspid valve, E E-wave, A A-wave, PV pulmonary vena, IVC inferior vena cava, S S-wave, D D-wave, β multiplier

to normal (square root or logarithmic), $E(x)$ is the expected value generated through regression (when the variable depends on gestational age) or through the mean (when the variable is independent of gestational age, $R^2 \sim 0$), and $SD(x)$ is the standard deviation estimated by the data sample.

The variable that presented dependence upon gestational age (left and right cardiac output and combined cardiac output) was subjected to regression, and one more equation was used to define " $E(x)$ ":

$$E(x) = \alpha + \beta \times GA \quad (2)$$

Table 3 Summary of Z-score equations of each studied variable

| Variables | n | f | Z-score equations |
|------------------|-----|----|--|
| LCO | 588 | ✓ | $(\sqrt{x} - (-3.687 + 0.667 GA)) / 2.881$ |
| RCO | 583 | ✓ | $(\sqrt{x} - (-7.989 + 0.992 GA)) / 4.201$ |
| CCO | 583 | ✓ | $(\sqrt{x} - (-4.875 + 1.060 GA)) / 4.728$ |
| MV _E | 600 | ✓ | $(\sqrt{x} - 5.789) / 0.651$ |
| MV _A | 598 | ✓ | $(\sqrt{x} - 6.991) / 0.651$ |
| TV _E | 599 | NA | $(x - 38.08) / 8.938$ |
| TV _A | 584 | NA | $(x - 53.577) / 19.216$ |
| PV _S | 590 | ✓ | $(\sqrt{x} - 5.395) / 0.651$ |
| PV _D | 593 | ln | $(\ln(x) - 3.147) / 0.262$ |
| IVC _S | 566 | ✓ | $(\sqrt{x} - 6.478) / 0.931$ |
| IVC _D | 565 | ✓ | $(\sqrt{x} - 5.51) / 1.041$ |

LCO left cardiac output, RCO right cardiac output, CCO combined cardiac output, MV mitral valve, TV tricuspid valve, E E-wave, A A-wave, PV pulmonary vena, IVC inferior vena cava, S S-wave, D D-wave, n number of cases, NA not applicable, ln logarithm, \sqrt{x} square root, x measured value of the variable, GA gestational age

where α is the intercept and β is the linear regression multiplier of the variables that are dependent upon the gestational age (GA).

Table 3 shows the Z-score equations developed for the 11 functional variables studied. Tables 4 and 5 demonstrate the constants used in the equations in extended details.

Results of the reproducibility analysis for the studied variables are presented in Table 6. The values of LCO, RCO, CCO, and TV A-wave had ICCs between 0.5 and 0.75, indicating moderate reliability. The other measurements had good to excellent reliability [20].

Table 4 Parameters of the linear regression of the variables that are dependent upon gestational age after being processed with the transformation function to bring the data closer to a normal distribution

| Measurements | n | Intercept | β | f | Intercept' | β' | p | R ² |
|--------------|-----|-----------|---------|---|------------|----------|--------|----------------|
| LCO | 588 | -6.839 | 0.231 | √ | -3.687 | 0.667 | <0.001 | 0.31 |
| RCD | 583 | -6.969 | 0.236 | √ | -7.989 | 0.992 | <0.001 | 0.33 |
| CCO | 583 | -6.624 | 0.224 | √ | -4.875 | 1.060 | <0.001 | 0.30 |

Intercept' and β' after transformation functionLCO left cardiac output, RCD right cardiac output, CCO combined cardiac output, n number of cases, β multiplier, f transformation function, √ square root**Table 5** Means and standard deviations of the functional variables that were independent of gestational age with the generation of the "new" means and standard deviations in those variables that were processed with the transformation function to bring the data closer to a normal distribution

| Measurements | n | Mean | SD | f | Mean' | SD' |
|------------------|-----|-------|--------|----|-------|-------|
| MV _E | 600 | 33.93 | 7.58 | √ | 5.789 | 0.651 |
| MV _A | 598 | 49.32 | 9.34 | √ | 6.991 | 0.651 |
| TV _E | 599 | 38.08 | 8.938 | NA | NA | NA |
| TV _A | 584 | 53.57 | 19.216 | NA | NA | NA |
| PV _S | 590 | 29.53 | 7.13 | √ | 5.395 | 0.651 |
| PV _D | 593 | 24.07 | 6.24 | ln | 3.147 | 0.262 |
| IVC _S | 566 | 42.83 | 12.25 | √ | 6.478 | 0.931 |
| IVC _D | 565 | 26.60 | 11.04 | √ | 5.051 | 1.041 |

Mean' and SD' after transformation function

MV mitral valve, TV tricuspid valve, E E-wave, A A-wave, PV pulmonary vein, IVC inferior vena cava, S S-wave, D D-wave, n number of cases, NA not applicable, SD standard deviation, f transformation function, ln logarithm, √ square root.

Table 6 Intraclass correlation coefficients—ICC(2,k)—for interobserver agreement with their 95% CI and p values

| Variables | ICC (95% CI) | p value |
|------------------|---------------------|---------|
| LCO | 0.729 (0.552-0.837) | <0.001 |
| RCD | 0.703 (0.501-0.824) | <0.001 |
| CCO | 0.629 (0.381-0.777) | <0.001 |
| MV _E | 0.952 (0.918-0.972) | <0.001 |
| MV _A | 0.768 (0.598-0.864) | <0.001 |
| TV _E | 0.764 (0.610-0.857) | <0.001 |
| TV _A | 0.601 (0.339-0.760) | <0.001 |
| PV _S | 0.962 (0.929-0.979) | <0.001 |
| PV _D | 0.819 (0.701-0.891) | <0.001 |
| IVC _S | 0.898 (0.829-0.939) | <0.001 |
| IVC _D | 0.847 (0.744-0.909) | <0.001 |

ICC(2,k) intraclass correlation coefficients—two way random effects, absolute agreement, multiple raters; LCO left cardiac output, RCD right cardiac output, CCO combined cardiac output, MV mitral valve, TV tricuspid valve, E E-wave, A A-wave, PV pulmonary vein, IVC inferior vena cava, S S-wave, D D-wave

Discussion

In the present study, we determined the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles for 11 functional fetal cardiac measurements: LCO, RCO, CCO, peaks of blood flow velocity of the E- and A-waves of the mitral and tricuspid valves and peaks of blood flow velocity of the S- and D-waves of the pulmonary veins and inferior vena cava. In addition, equations were developed for the calculation of the Z-score for these variables.

With the determination of these percentiles, during the gestational period between 24 and 34 weeks, some characteristics of fetal cardiovascular hemodynamics were observed: increased biventricular CO with predominance of the right ventricle; E- and A-waves of the mitral and tricuspid valves showing minor variations throughout gestation, with the A-wave always greater than the E-wave; S- and D-waves of the pulmonary vein also showing minor changes with fetal growth, with the S-wave always larger than the D-wave; and a small increase in the S- and D-wave peaks in the inferior vena cava, with a weak association, maintaining a predominant S-wave.

The findings of increased RCO, LCO, and CCO during pregnancy are in accordance with the literature. The

Pediatric Cardiology

predominance of RCO throughout pregnancy characterizes this cavity as the systemic ventricle during the fetal period [21].

Regarding the E- and A-waves of the mitral and tricuspid valves, there is some divergence from the literature. Due to the lower ventricular compliance characteristic of the fetal heart, the A-wave normally exceeds the E-wave, with an E/A ratio < 1. Study has shown that with advancing gestational age, the fetal myocardial relaxation properties may improve, causing the increase in this E/A ratio [22]. However, in the present study, there were no significant statistical changes in the atrioventricular valve values during gestation, and the E/A ratio remained lower than 1 during pregnancy. A relevant point is that the studies related to the evaluation of these atrioventricular flows included fetuses with later gestational ages than those evaluated in the present study, and the findings may also explain the inversion of values in relation to the E/A-waves only in later periods of pregnancy in such studies.

The values of the S- and D-waves of the pulmonary veins were practically constant during the studied gestational period. There was a slight increase throughout gestation, but this increase was not statistically significant, contrary to what has been observed in several published studies [17, 23–27]. Only one study investigating the pulmonary vein, which evaluated the systolic and diastolic time intervals during the cardiac cycle, but not the peak velocity, concluded that there were no changes with advancing gestational age. Therefore, the hypothesis that the intrinsic properties of the myocardium may not change during pregnancy must be better investigated in future studies [28].

The increase in CO with fetal growth may not necessarily lead to significant changes in the E- and A-waves of the atrioventricular valves or in the S- and D-waves of the pulmonary veins [23]. Thus, the presence of some modifications in the peak velocity of functional cardiac measurements may suggest abnormalities in fetal heart function.

There are few studies of the normal fetal blood flow of the inferior vena cava [16, 29–31]. The literature findings depict a similar pattern to that found in our study, with increases in the S-wave and D-wave values with the gestational period [29]. In this respect, it is agreed that changes in uterine-placental circulation (decrease in placental resistance and subsequent post-load drop) may overload the cardiac output and even lead to a higher negative pressure in vena cava, thus increasing the S- and D-waves with gestation, without the need to alter the intrinsic characteristics of the myocardium.

The echocardiogram for the pediatric population already uses Z-score equations to evaluate the normality of data obtained during the cardiac examination [6–10]. In relation to fetal echocardiogram, we have found several studies in the current literature that demonstrate reference values through percentile curves for structural and functional measurements

of the fetal heart [32–40]. However, the application of the Z-score as an alternative method to percentile curves was introduced a few years ago in the practice of fetal echocardiogram. There are some publications regarding the use of the Z-score on structural measurements [11–14] of the fetal heart, but not many have been published regarding functional measurements. Among the published articles, only four developed Z-score equations for the reference values for functional measurements in the fetal heart. The largest studies only depict measurements of the inferior vena cava, which shows a real paucity of literature addressing this topic [14–17].

The development of Z-score equations becomes important in our daily practice by facilitating the interpretation of normal and abnormal data when performing the echocardiographic examination. With the normalization of the data through the Z-score, we can have greater reliability in the echocardiographic follow-up of borderline cases and, especially, in cases where the possibility of fetal cardiac dysfunction may be one of the outcomes (e.g., fetuses of pregnant women with diabetes mellitus, fetuses with restricted growth, fetuses with anemia).

In the following, we show one example of the Z-score equations that were developed. Example: a 31-week-old fetus, with a left heart output of 335.4 mL/min. Using the Z-score equation, we have, LCO Z-score = $\sqrt{335.4 - (-3.687 + 0.667 \times 31) / 2.881} = -1.7$. We conclude that the LCO Z-score is within the normal range, suggesting that there are no signs of LV systolic dysfunction so far.

The equations of the Z-score were developed for the 11 functional variables of the fetal heart with its application exemplified in a didactic way, showing that its use in echocardiographic practice is feasible. These additional data on the functional echocardiographic examination may help in the follow-up of fetuses that are prone to developing cardiac dysfunction, such as the fetuses of pregnant women with diabetes mellitus, fetuses with growth restriction, hydropic fetuses, and fetuses with poly/oligohydramnios.

Some limitations should be noted in this study. First, the functional evaluation of the fetal heart was not compared to any other imaging method. The qualitative functional evaluation and rigid selection criteria of the cases constituted the method that we found would more realistically express that we were examining hearts with normal function. We do not yet have a gold standard method for the quantitative assessment of fetal heart function. Moreover, no echocardiograms were performed during the neonatal period to confirm fetal heart examination findings. However, we believe that if there were any anatomical or functional changes in the newborn, this information would be obtained with some ease, considering that the study was performed in a city where there is a single team with nine pediatric cardiologists who perform all of the children's echocardiograms. Additionally, this study

only included fetuses between 24 and 34 weeks and 6 days of gestation, and the measurements were performed by only one examiner. However, our population was quite significant, being the largest population subjected to the analysis of the functional variables found in the literature, which can also be a positive point to minimize any observational bias. Another potential limitation of the study is the fact that we performed reference curves that demonstrated the most common values to be found in the margin that was considered normal for the sample population studied. However, the values found outside of this curve should not be considered as altered in isolation. We propose a sequential evaluation of these measurements at different gestational weeks in the same fetus to follow the evolution in suspected cases of cardiac dysfunction.

The addition of the measurements studied during the echocardiographic examination was possible for almost all fetuses, showing that such an evaluation is feasible in daily practice. The difficulties encountered in the execution of the measurements were related more to the maternal biotype, which is quite common in ultrasound examinations. We believe that the systematic collection of these measurements may assist in a more detailed evaluation of the fetal heart, especially regarding anatomical structures, because to perform these measurements, the echocardiographer must be very familiar with the method to avoid making any mistakes.

In summary, this present study generated a large database, allowing the demonstration of reference values and percentile curves, as well as the development of Z-score equations of fetal heart functional measurements. The formulation of these Z-scores may allow an external validation with fetuses exposed to possible factors that may evolve with cardiac dysfunction, such as gestational diabetes, intrauterine growth restriction, and oligo/polyhydramnios.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Donofrio MTC, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A et al (2014) Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 129:2183–2242
2. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serraide JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J (2012) Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther* 32:22–29
3. Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Vaisky DV, Yagel S (2012) Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:131–144
4. Miranda JO, Cesqueira RJ, Ramalho C, Amias JC, Henriques-Coelho T (2018) Fetal cardiac function in maternal diabetes: a conventional and speckle-tracking echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 31:333–341
5. Rudolph AM (2009) Congenital diseases of the heart: clinical physiological considerations, 3th edn. Wiley-Blackwell, Hoboken
6. Daubney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA (1999) Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 9:402–410
7. Rimoldi HJA, Lev M (1963) A note on the concept of normality and abnormality in quantitation of pathologic findings in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 10:589–591
8. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sibley C (2009) Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:159–164
9. Pedersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA (2008) Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 21:922–934
10. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, Dahdah N (2014) Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatr Cardiol* 36:667–676
11. Devore GR (2005) The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:596–598
12. Schneider CS, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubney PE (2005) Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from Echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:599–605
13. Pasquini L, Mellander M, Seale A, Matsui H, Roughton M, Ho SY et al (2007) Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:628–633
14. Gagnon C, Bigras JL, Fournon JC, Dallaire F (2016) Reference values and Z scores for pulsed-wave Doppler and M-mode measurements in fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 29:448–460
15. Vampeli T, Huhtala H, Wilsgaard T, Acharya G (2009) Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11–20 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:265–271
16. Axi-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T et al (2004) Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 270:46–55
17. Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T (2012) Normal reference ranges of inferior vena cava doppler indices from 14 to 40 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound* 40:214–218
18. Talbert DG, Johnson P (2000) The pulmonary vein Doppler flow velocity waveform: feature analysis by comparison of in vivo pressures and flows with those in a computerized fetal physiological model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:457–467
19. Altman DG, Chitty LS (1994) Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynecol* 101:29–34
20. Koo TK, Li MY (2016) A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 15:155–163

Pediatric Cardiology

21. Tutschek B, Schmidt KG (2011) Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Semin Fetal Neonatal Med* 16:13–21
22. Axt-Fliedner R, Graupner O, Kawecki A, Degenhard J, Herrmann J, Tenzer A et al (2015) Evaluation of right ventricular function in fetuses with hypoplastic left heart syndrome using tissue Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:670–677
23. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fitschen M, Al Naimi A, Reinhard I, Willruth A (2016) Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenat Diagn* 36:1033–1040
24. Zelinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica JL, Saffer F, Nicoloso LH et al (2003) Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation* 108:2377–2380
25. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD (1979) Blood flow in pulmonary veins: I. Studies in dog and man. *Cardiovasc Res* 13:667–676
26. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD (1979) Blood flow in pulmonary veins: II. The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart. *Cardiovasc Res* 13:677–683
27. Rajagopalan B, Bertram CD, Stallard T, Lee GD (1979) Blood flow in the pulmonary veins: III. Simultaneous measurements of their dimensions, intravascular pressure and flow. *Cardiovasc Res* 13:684–692
28. Brezinka C, Laudy JA, Ursem NT, Hop WC, Wladimiroff JW (1999) Fetal pulmonary venous flow into the left atrium relative to diastolic and systolic cardiac time intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:191–195
29. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR (1992) Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2:389–396
30. Mori A, Uchida N, Ishiguro Y, Atsuko T, Kanako M, Mikio M (2007) Evaluation of cardiac function of the fetus by inferior vena cava diameter pulse waveform. *Am Heart J* 154:789–794
31. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ (1990) Doppler studies in vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 81:498–505
32. Ghawi H, Gendi S, Maltuta K, Zghouzi M, Faza N, Awad S (2013) Fetal left and right ventricle myocardial performance index: defining normal values for the second and third trimesters—single tertiary center experience. *Pediatr Cardiol* 34:1808–1815
33. Van Mieghem T, Gucciardo L, Lewi P, Lewi L, Van Schoubroeck D, Devlieger R et al (2009) Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:58–63
34. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H (1999) Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int* 41:722–727
35. Lue wan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Traisrisit P, Tongsong T (2014) Reference ranges of myocardial performance index from 12 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 290:859–865
36. Friedman D, Buyon J, Kim M, Gluckstein JS (2003) Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:33–36
37. Meriki N, Welsh AW (2012) Development of Australian reference ranges for the left fetal modified myocardial performance index and the influence of caliper location on time interval measurement. *Fetal Diagn Ther* 32:87–95
38. Rozmus-Warcholinska W, Wloch A, Acharya G, Cnota W, Czuba B, Sadowski K et al (2010) Reference values for variables of fetal cardiocirculatory dynamics at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35:540–547
39. Gallareta FM, Martins WP, Nastro CO, Mauad Filho F, Nicolau LG, Barra DA et al (2011) Evaluation of ductus venosus and inferior vena cava by using multiple Doppler ultrasound parameters in healthy fetuses. *Arch Gynecol Obstet* 283:959–963
40. Eidem BW, Edwards JM, Cetia F (2001) Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 18:9–13

Anexo 8 – Apresentação em Congresso



Anexo 9 – Artigo Científico II

| ULTRASONOGRAPHY | |
|--|--|
| ONLINE MANUSCRIPT SUBMISSION | |
| [Ultrasonography] Complete submissions. | |
| Sender : | Korean Society of Ultrasound in Medicine |
| Recipient : | Edward Araujo Júnior |
| Date Submitted : | 09-Nov-2018 07:55 |
| Temporary number: | 20180084 |
| Category of Submission : | New |
| Type of Manuscript : | Pictorial Essay |
| Abstract | |
| How to perform functional assessment of the fetal heart? – Pictorial review | |
| <p>The purpose of this pictorial review was to describe various echocardiographic techniques that can be used in the functional assessment of the fetal heart. The systolic and diastolic assessments of the fetal heart have been dealt with separately, with an emphasis on two-dimensional Doppler methods while also addressing new technologies. The aim of this summary was to review which tools can be used by the echocardiographer and from there, systematize the execution of this functional assessment, evaluating the technique for which the examiner has greater skills, with completion of sequential exams in those fetuses that may develop cardiac dysfunction.</p> | |
| Manuscript file: | |
| - A_usg_20180084_1_00.docx (11KBytes) | Title Page (With Author Details) |
| - A_usg_20180084_2_00.docx (34KBytes) | Manuscript file (No Author Details) |
| - | |
| - A_usg_20180084_4_00_11209.jpg (99KBytes) | Figure |
| - | |
| - A_usg_20180084_4_00_11210.jpg (86KBytes) | Figure |
| - | |
| - A_usg_20180084_4_00_11211.jpg (60KBytes) | Figure |
| - | |

-
[A_usg_20180084_4_00_11212.jpg](#) Figure
(73KBytes)
-
[A_usg_20180084_4_00_11213.jpg](#) Figure
(79KBytes)
-
[A_usg_20180084_4_00_11214.jpg](#) Figure
(59KBytes)
-
[A_usg_20180084_4_00_11215.jpg](#) Figure
(83KBytes)
-
[A_usg_20180084_4_00_11216.jpg](#) Figure
(43KBytes)
-
[A_usg_20180084_4_00_11217.jpg](#) Figure
(38KBytes)
- [A_usg_20180084_6_00.pdf](#) Copyright Transfer
(728KBytes) Form

Dear Dr. Edward Araujo Júnior:

Thank you for submitting your manuscript to *Ultrasonography*.

Your manuscript titled "How to perform functional assessment of the fetal heart? – Pictorial review" has been received by the electronic manuscript submission system of *Ultrasonography* and has been numbered 20180084 temporarily.

A manuscript number will be assigned shortly, and we will be in touch with you in due course.

Sincerely,

Jeong-Sik Yu, M.D.
Editor-in-Chief

Ultrasonography Editorial Office
A-304 Mapo Trapalace, 53 Mapo-daero, Mapo-gu, Seoul 04158,
Korea

TEL : +82-2-763-5627

FAX : +82-2-763-6909

E-mail : office@ultrasound.or.kr

Website : <http://submit.e-ultrasonography.org>

Anexo 10 – Ata de qualificação



UNIFESP
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



PGO
Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia

**ATA DE REUNIÃO DA COMISSÃO JULGADORA DE QUALIFICAÇÃO DE
TESE DE DOUTORADO**

Aos vinte e sete dias de agosto do ano de dois mil e dezoito, reuniu-se no Departamento de Obstetrícia, às 8h30minh, a Comissão Julgadora para qualificação de tese de doutorado intitulada: *“Padronização da avaliação funcional do coração de fetos normais por meio do ecodoplercardiograma bidimensional”* de *Luciane Alves da Rocha Amorim*, aluno do Programa de Pós-Graduação em OBSTETRÍCIA, orientado pelo Prof. Dr. Edward Araújo Júnior. A referida Comissão foi constituída pelos membros:

Prof. Dr. Guilherme Antonio Rago Lobo
Professor Adjunto do Depto de Obstetrícia – Unifesp

Dra. Célia Camelo da Silva
Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Cardiologia - Disciplina de Cardiologia - UNIFESP

Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade
Coordenadora do Depto de Medicina fetal – USP

O Presidente Prof. Dr. Edward Araújo Júnior inicia a sessão dando a palavra ao candidato, que dispõe de trinta minutos para expor sua tese. A seguir dá a palavra aos Professores para a arguição. Cada examinador dispõe de cerca de vinte minutos para arguição, bem como o candidato para as respostas. Ao termino da arguição a banca emitiu o seguinte parecer:

| | |
|---|----------------------------|
| Prof. Dr. Guilherme Antonio Rago Lobo | <u><i>[Assinatura]</i></u> |
| Profa. Dra. Célia Camelo da Silva | <u><i>[Assinatura]</i></u> |
| Profa. Dra. Lisandra Stein B. Ciampi de Andrade | <u><i>[Assinatura]</i></u> |

Em face dos respectivos pareceres a aluna *Luciane Alves da Rocha Amorim* foi declarada *APROVADA* e, portanto, qualificado para defender a tese de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), de acordo com as normas regimentais. Por estarem de acordo com o referido parecer assinam a presente ata.

São Paulo, 27 de agosto de 2018.

| | |
|---|----------------------------|
| Prof. Dr. Guilherme Antonio Rago Lobo | <u><i>[Assinatura]</i></u> |
| Profa. Dra. Célia Camelo da Silva | <u><i>[Assinatura]</i></u> |
| Profa. Dra. Lisandra Stein B. Ciampi de Andrade | <u><i>[Assinatura]</i></u> |

Rua Napoleão de Barros, 875 – Vila Clementino – São Paulo - Fone: 5576-4848- voip 3036
rosinea.lima@unifesp.br

FONTES CONSULTADAS

Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MVJ, Ely PB. Elaboração e apresentação de teses. Guia prático. São Paulo: LPM Editora; 2008. 84p.

Orientação normativa para elaboração de trabalhos de conclusão. Departamento de Obstetrícia.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estruturas e referências. 2ª ed. São Paulo: BC Gráfica e Editora; 2005. 122p.