

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PEDIATRIA

**DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO
DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM FETOS COM
CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO**

ALEXANDRE ANTONIO NAUJORKS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PEDIATRIA

**DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO
DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM FETOS COM
CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO**

ALEXANDRE ANTONIO NAUJORKS

Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção de título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2008

N297d Naujorks, Alexandre Antonio

Doppler tissular miocárdico na avaliação da função diastólica em fetos com crescimento intra-uterino restrito / Alexandre Antonio Naujorks ; orient. Paulo Zielinsky. – 2008.
126 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Circulação sanguínea 2. Hemodinâmica 3. Feto 4. Fluxometria por laser-Doppler 5. Contração miocárdica 6. Deficiências do desenvolvimento I. Zielinsky, Paulo II. Título.

NLM: WS 104

*Dedico este trabalho aos meus filhos Lorenzo e
Lucas. Vocês são tudo e somente o que interessa.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Paulo Zielinsky**, mestre e modelo em tantos aspectos. Exímio pesquisador, ousado e humilde em combinação exata, com a rara capacidade de incentivar seus orientandos incondicionalmente, seja com críticas diretas, seja com elogios alentadores. Demonstrou especial dedicação a este trabalho desde a idéia original até a conclusão em todos os seus momentos. Seu modo de orientar combinou simplicidade, seriedade, grande perspicácia, alta inteligência e muito alta afetividade. Foi, acima de tudo, uma relação honrosa para mim e da qual ganhei parâmetros inestimáveis a seguir.

Aos colegas Drs. **Rômulo Conceição Castagna e Paulo Afonso Beltrame** registro o meu agradecimento pela colaboração no desenvolvimento da idéia, coleta de dados e incentivo. Mesmo por caminhos diferentes, podemos chegar ao mesmo lugar de amizade, gratidão e profundo respeito.

Aos colegas, amigos e ídolos, Drs. **Maristela Winckler e José Carlos Haertel**, meus “pais ecocardiográficos”, diariamente presentes como referências. Ainda mantenho a busca e o sonho de ser como vocês.

Ao colega e amigo Dr. **Domingos Hatém**, pelos valorosos ensinamentos e pela semente da idéia que culminou no desenvolvimento deste trabalho.

Para as queridas familiares **Neuza, Paloma e Helena Antonio**, pelo apoio de todos os tipos e desprendimento tão amoroso.

Aos meus pais, **Teresinha e Luiz Carlos**, os primeiros a mostrar o prazer em aprender e ensinar.

Para **Luiza de Oliveira Pitthan**, pelo exemplo de competência, companheirismo, carinho e até paciência.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria da UFRGS, pelo exemplo de seriedade na busca das verdades científicas. Em especial agradeço ao Prof. Dr. **Marcelo Goldani** o grande apoio e incentivo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Estudo da função cardíaca fetal	01
1.1.1 Fisiologia cardiovascular fetal.....	01
1.1.2 Função cardíaca diastólica.....	06
1.1.3 Avaliação da função cardíaca fetal.....	09
1.1.3. a) Avaliação da função cardíaca sistólica fetal	09
1.1.3. b) Avaliação da função cardíaca diastólica fetal.....	11
1.2. Crescimento intra-uterino restrito.....	20
1.2.1 Alterações cardiovasculares no crescimento intra-uterino restrito.....	29
1.2.2 Hipertensão na gravidez e crescimento intra-uterino restrito.....	37
1.3 Disfunção cardíaca diastólica fetal no crescimento intra-uterino restrito.....	38
1.4 Hipótese conceitual.....	44
2 OBJETIVOS	45
2.1 Geral.....	45
2.2 Específico.....	45
3 PACIENTES E MÉTODOS	46
3.1 Delineamento	46
3.2 População.....	46
3.3 Critérios de Exclusão	47

3.4 Logística e técnica ecocardiográfica.....	47
3.5 Definição da amostra	51
3.6 Análise Estatística.....	51
3.7 Considerações Éticas	52
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
5 ARTIGOS –.....	70
5.1 Doppler Tissular Miocárdico na Avaliação da Função Diastólica em Fetos com Crescimento Intra-Uterino Restrito	
Resumo	73
Abstract.....	76
Introdução	77
Métodos	78
Resultados.....	82
Discussão	85
Conclusões.....	88
Referências Bibliográficas.....	89
Tabelas e Figuras	93
5.2 Velocidades Miocárdicas, Dinâmica do <i>Septum Primum</i> e Resistência Placentária em Fetos com Crescimento Restrito	
Resumo	101
Abstract.....	103
Introdução	104
Métodos	105
Resultados.....	107
Discussão	108
Conclusões.....	110

Referências Bibliográficas.....	111
Tabelas e Figuras	113
5.3 Myocardial Tissue Doppler in the Assessment of Diastolic Function in the Growth Restricted Fetus	
Abstract.....	119
Introduction.....	120
Metods	121
Results.....	124
Discussion.....	125
References.....	128
Tables and Figures	131
ANEXOS	140

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM	–	Artéria cerebral média
AIG	–	Adequado para a idade gestacional
ANOVA	–	Análise da Variância
AU	–	Artéria umbilical
CIUR	–	Crescimento intra-uterino restrito
DT	–	Tempo de desaceleração da onda E
DTM	–	Doppler tissular miocárdico
HUSM	–	Hospital Universitario de Santa Maria
IA	–	Istmo aórtico
IESP	–	Índice de excursão do <i>septum primum</i>
IFI	–	Índice de fluxo ístmico
IG	–	Idade gestacional
IMC	–	Índice de massa corporal
IPFO	–	Índice de pulsatilidade do forame oval
IPM	–	Índice de performance miocárdica
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PIG	–	Pequeno(s) para a idade gestacional
SIV	–	Septo interventricular
SP	–	<i>Septum primum</i>
TRIV	–	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	–	Ventrículo direito
VE	–	Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 5.1	
Figura 1	97
Figura 2	98
ARTIGO 5.2	
Figura 1	115
Figura 2	116
ARTIGO 5.3	
Figura 1	137
Figura 2	138
Figura 3	139

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 5.1	
Tabela 1.....	93
Tabela 2.....	94
Tabela 3.....	95
Tabela 4.....	96
ARTIGO 5.2	
Tabela 1.....	113
Tabela 2.....	114
ARTIGO 5.3	
Tabela 1.....	131
Tabela 2.....	132
Tabela 3.....	133
Tabela 4.....	134
Tabela 5.....	135
Tabela 6.....	136

1. INTRODUÇÃO

1.1 ESTUDO DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL

1.1.1 Fisiologia Cardiovascular Fetal

O sistema cardiovascular na vida fetal é fisiologicamente diferente em relação ao período pós-natal. As diferenças incluem um ritmo cardíaco rápido (120-160 batimentos por minuto) e um elevado fluxo volumétrico. A saturação e a pressão parcial de oxigênio fetal são baixas. A pressão sanguínea fetal e a resistência vascular sistêmica são baixas e o retorno venoso é alto (Rychik, 2004).

Os ventrículos bombeiam o sangue para uma circulação em paralelo, o direito predominantemente para a aorta descendente e o esquerdo para a aorta ascendente (Kiserud et al., 2004). Assim, o débito ventricular direito é primariamente direcionado para a circulação sistêmica e placentária e o esquerdo essencialmente direcionado para o sistema arterial cerebral e coronariano (Del Río et al., 2008). As funções sistólica e diastólica dos dois ventrículos são absolutamente interdependentes (Zielinsky & Firpo, 2002), sendo o forame oval o grande elo em comum (Zielinsky, 2002).

O sistema circulatório fetal pode ser entendido como aquele orientado a assegurar que o sangue proveniente da placenta atinja o cérebro e o coração em máxima saturação de oxigênio (Rychik, 2004). O fluxo placentário chega ao feto em sentido cranial pela veia umbilical e sua distribuição tem características únicas. Várias comunicações estão presentes e incluem o ducto venoso (entre a veia umbilical e a veia cava inferior), o forame oval (entre o átrio direito e o átrio esquerdo), o ducto arterioso ou canal arterial (entre a artéria pulmonar e a aorta descendente) e o istmo aórtico (Ruskamp et al., 2003).

O ducto venoso possui um papel central na circulação venosa fetal, levando o sangue oxigenado proveniente da placenta para a veia cava inferior próximo à sua desembocadura no átrio direito. O fluxo do ducto venoso tem velocidade maior que o da veia cava inferior, o que favorece a direção preferencial do sangue mais oxigenado através do forame oval (Kiserud, 2000). Além disso, a *crista dividens* orienta anatomicamente o sangue do ducto venoso na direção do forame oval, de tal sorte a não se misturar com o sangue dessaturado de oxigênio do átrio direito, alcançando diretamente o átrio esquerdo e daí para a circulação sistêmica da porção cranial do feto (Kiserud et al., 2004). Estima-se que esta via transporte 20 a 30% do fluxo venoso umbilical em fetos humanos (Kiserud, 2000) e 45-50% em modelos experimentais (Tchirikov et al., 1998), com volume maior no segundo trimestre e menor ao final da gestação (Rasanen et al., 1996). O restante do fluxo é direcionado ao fígado fetal e daí para a veia cava inferior.

O fluxo no ducto venoso é normalmente fásico e sempre anterógrado, em direção ao átrio direito. Presença de fluxo reverso ou com uma fase ausente é considerada anormal e pode ser determinada por anormalidades no relaxamento dos ventrículos (Kiserud, 2000).

O forame oval é uma comunicação potencial entre os dois lados do coração durante a vida intra-uterina, permitindo a passagem do fluxo através do septo interatrial. Como na vida intra-uterina a resistência vascular pulmonar excede a sistêmica, a pressão no átrio direito é maior e o fluxo tem direção deste para o átrio esquerdo até o nascimento (Kiserud & Rasmussen, 2001). O volume de sangue que chega ao átrio esquerdo através do forame oval corresponde a um terço do débito cardíaco total na primeira metade da gestação e um quinto no terceiro trimestre (Van Splunder & Wladimiroff, 1996; Vick, 1998). Esse fluxo apresenta altas concentrações de oxigênio e, através da válvula mitral, atinge o ventrículo esquerdo e é enviado às nobres estruturas cefálicas (Rychik, 2004).

O forame oval funciona como o elo comum entre os dois ventrículos e determina a interdependência funcional ventricular (Zielinsky, 2002). Qualquer situação que interfira no enchimento do ventrículo esquerdo ou que aumente a pressão atrial esquerda diminuirá o fluxo pelo forame oval, sobrecarregando o ventrículo direito em termos de volume e pressão (Tulzer et al., 1994).

O canal arterial liga a artéria pulmonar à aorta descendente proximal e é responsável pelo fornecimento do maior percentual de fluxo sanguíneo para o segmento inferior do corpo fetal e para a placenta (Rychik, 2004). Aproximadamente 10% do fluxo do ventrículo direito são direcionados para os pulmões e os demais 90% para a aorta descendente, através do canal arterial. Ao final do ciclo, o fluxo dessaturado de oxigênio é transportado através de duas artérias umbilicais para a placenta (Bahtiyar & Copel, 2008).

O fluxo do canal arterial normalmente apresenta um componente sistólico com até 1,2 m/s (determinado primariamente pela função sistólica cardíaca fetal) e um componente diastólico de baixa velocidade com extensão por toda a diástole cardíaca fetal (determinado pela baixa resistência nos membros inferiores e na circulação placentária) (Mattos, 1999).

O istmo aórtico é a região da aorta localizada entre a origem da artéria subclávia cranialmente e a inserção do canal arterial caudalmente. É o único segmento arterial posicionado entre dois sistemas circulatórios com dois ventrículos funcionando em paralelo, sendo por isto considerado o único *shunt* verdadeiro da circulação fetal (Ruskamp et al., 2003). O fluxo através do istmo reflete o balanço entre o débito de ambos os ventrículos e as respectivas impedâncias periféricas (Ruskamp et al., 2003). Normalmente, o fluxo é anterógrado tanto na sístole quanto na diástole. A onda sistólica relaciona-se com a força de ejeção do ventrículo esquerdo e a onda diastólica com a baixa resistência placentária. A influência da sístole ventricular direita deve manifestar-se, portanto, como uma força

retrógrada que resulta na diminuição do fluxo anterógrado (Fouron et al., 1994). Em situações patológicas como a restrição do crescimento intra-uterino, fístulas arteriovenosas cerebrais, hipoplasia do ventrículo esquerdo ou disfunção adquirida do ventrículo esquerdo, o fluxo pode ter um componente reverso na sístole ou na diástole (Rychik, 2004). Assim, o fluxo pelo istmo aórtico pode refletir, de maneira direta, o mecanismo compensatório de proteção às estruturas nobres, como o sistema nervoso central e o coração (através da circulação coronária) em situações de hipóxia e sofrimento fetal e, de maneira indireta, indicar aumento do débito ventricular direito (Del Rio et al., 2008).

O miocárdio fetal difere do miocárdio adulto sob vários aspectos. Em primeiro lugar, contém uma maior proporção de elementos não contráteis (60%) em comparação ao miocárdio adulto (30%) (Rychik, 2004). Da mesma maneira, o mecanismo de relaxamento miocárdico é diferente nos ventrículos do coração fetal, com remoção menos rápida do cálcio da proteína contrátil troponina C (Mahoney, 1996). No feto, a deficiência da enzima L-carnitina palmitoil transferase resulta em menor transporte e utilização de ácidos graxos de cadeia longa para as mitocôndrias, de modo que o principal combustível para a geração de energia no miócito imaturo é o lactato (Rychik, 2004). O miocárdio fetal, assim, apresenta relativa rigidez e menor complacência, repercutindo diretamente nas suas funções sistólica e diastólica.

A menor complacência ventricular fetal pode explicar algumas das limitações para o aumento do débito cardíaco frente ao aumento da pré-carga no coração fetal, conforme o previsto pela lei de Frank-Starling (Oh et al., 2006). Embora seguindo o mecanismo desta lei da mesma maneira que o miocárdio adulto, o fetal atinge muito mais precocemente o ponto de *plateau*, no qual o aumento da pré-carga não resulta mais em proporcional aumento do débito cardíaco mesmo com maiores pressões nos átrios (Rychik, 2004).

Assim, alterações intrínsecas podem explicar o motivo da baixa reserva contrátil do miocárdio fetal. Outra possibilidade é a constrição do coração fetal pelas estruturas adjacentes, como a parede torácica, os pulmões e o pericárdio, todos menos complacentes na vida fetal (Grant, 1999). Ao nascimento, a troca de líquido por ar nos pulmões pode ser o mecanismo responsável pelo importante aumento da resposta do débito ao aumento da pré-carga ventricular esquerda (Grant, 1999).

O ventrículo direito do feto tem diâmetro maior que o esquerdo, em função do proporcionalmente maior débito ventricular direito na vida fetal (60 a 70% do débito cardíaco total) (Rychik, 2004). É mais hemisférico na secção transversa do que após o nascimento, quando ele toma forma “em crescente”, provavelmente devido às alterações na pós-carga (Paciolo et al., 1994). Diferentemente do coração adulto, a espessura do miocárdio ventricular direito é equivalente à do esquerdo (Rychik, 2004). Tendo a cavidade ventricular direita maior diâmetro, a relação raio/espessura parietal é maior no ventrículo direito, resultando em maior estresse parietal, de acordo com a lei de Laplace. Isto pode explicar a maior sensibilidade do ventrículo direito a alterações na pós-carga, como aumento da resistência vascular sistêmica, constrição do ducto arterial ou restrição do forame oval. Nestas condições, o ventrículo direito manifesta hipertrofia, dilatação e disfunção mais precocemente que o ventrículo esquerdo (Rychik, 2004)

O desenvolvimento da função diastólica nos dois ventrículos não apresenta uma evolução igual durante a gestação. Harada et al. (1997) evidenciaram que a função diastólica do ventrículo esquerdo se desenvolve mais precocemente que a do ventrículo direito.

Em relação à função diastólica do ventrículo direito, os componentes importantes são o fluxo da veia cava superior (da porção cefálica do feto), o tamanho do forame oval, o fluxo da veia cava inferior que não foi direcionado para o forame oval e, de maneira muito

significativa, a função diastólica ventricular esquerda, pois qualquer situação que interfira no enchimento do ventrículo esquerdo ou que aumente a pressão atrial esquerda diminuirá o fluxo interatrial pelo forame oval e aumentará as pressões de enchimento nas cavidades direitas (Zielinsky & Firpo, 2002).

Os determinantes da função diastólica do ventrículo esquerdo são: o retorno venoso pela veia cava inferior, correspondente à coluna de sangue mais oxigenado do ducto venoso, que atinge as cavidades esquerdas através do forame oval; o tamanho do forame oval; o fluxo venoso pulmonar (embora menor que na vida pós-natal, podendo chegar a 20% do débito cardíaco) e; a função diastólica do ventrículo direito, obedecendo à regra de interdependência ventricular. Qualquer interferência no enchimento ventricular direito irá refletir-se numa maior pré-carga para o ventrículo esquerdo (Zielinsky & Firpo, 2002).

1.1.2 **Função cardíaca diastólica**

A função diastólica ventricular é a capacidade do miocárdio de relaxar após a ejeção, permitindo, assim, a entrada de sangue para o interior do ventrículo. Os eventos responsáveis são complexos e inter-relacionados, com influência marcante da pré-carga ventricular, da capacidade de relaxamento, da complacência e da pós-carga. A função diastólica normal permite um adequado enchimento dos ventrículos durante o repouso e no exercício, sem alterações na sua pressão de enchimento (Nishimura et al., 1989).

Do ponto de vista clínico, a diástole compreende o período de tempo entre o fechamento das válvulas semilunares - aórtica e pulmonar - e o fechamento das válvulas atrioventriculares - mitral e tricúspide. Este período é dividido em quatro fases, a saber (Zielinsky & Firpo, 2002):

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento das válvulas semilunares e a abertura das válvulas atrioventriculares, não havendo entrada de fluxo e no qual o volume ventricular permanece inalterado. Tem duração de 70 a 90 ms em condições normais (Oh et al., 2006).
2. Fase de enchimento rápido: diretamente dependente da capacidade de relaxamento ventricular, ocorre após a abertura das válvulas atrioventriculares, com rápido enchimento ventricular caracterizado por uma aceleração precoce até atingir o ápice da velocidade de enchimento (Oh et al., 2006);
3. Fase de enchimento lento: determinada pela complacência ventricular. O ventrículo em enchimento atinge determinada pressão e volume, a partir das quais a velocidade começa a diminuir (quantificado pelo tempo de desaceleração da onda de enchimento rápido). Ocorre na porção média da diástole, sendo também chamada diástase (Zielinsky & Firpo, 2002; Oh et al., 2006);
4. Contração atrial: no final da diástole, a contração atrial determina 20 a 25% do fluxo de enchimento ventricular na vida pós-natal (Oh et al., 2006).

O entendimento dos conceitos de relaxamento, complacência, rigidez e recuo elástico das cavidades ventriculares é fundamental para o estudo dos fenômenos diastólicos e suas correlações clínicas.

Entende-se por relaxamento o processo através do qual as fibras miocárdicas retornam às suas condições pré-contráteis de força e comprimento. A contração ventricular é desfeita a partir de remoção por processo ativo de íons cálcio do citoplasma, contra gradiente de concentração e, assim, à custa de alto consumo de energia (Zielinsky & Firpo, 2002; Oh et al., 2006). O relaxamento ventricular é o responsável pela diminuição da pressão intracavitária na

fase de relaxamento isovolumétrico e subseqüentemente possibilita o enchimento rápido. A quantificação da primeira fase pode ser obtida pela mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico (Oh et al., 2006).

A complacência ventricular é um processo lento e passivo, que indica a distensibilidade do miocárdio e a capacidade do ventrículo em receber um determinado volume sem alterar a pressão de enchimento (relação dV/dP). Diz-se que a complacência está reduzida quando há um aumento de pressão acima do normal para determinado volume de enchimento (Zielinsky & Firpo, 2002). Em condições normais, é a propriedade de complacência que permite aumento significativo no volume ventricular com pequenas variações na pressão e mínimo gasto energético. Sua avaliação pode ser realizada na fase de enchimento lento pela análise do tempo de desaceleração da onda de enchimento rápido, normalmente entre 160 e 240 ms (Oh et al., 2006).

As alterações da complacência ventricular vão se refletir na fase de enchimento lento e de contração atrial. Pode-se dizer que o relaxamento está relacionado com a fase mais precoce da diástole e a complacência com o período mais tardio (Little et al., 1998).

Complacência é o inverso de rigidez ventricular (Nishimura et al., 1989; Zielinsky & Firpo, 2002). Esta é uma propriedade intrínseca do miocárdio, que determina resistência à distensão do músculo cardíaco quando submetido a determinadas forças. Tem relação direta com a rigidez e a espessura da parede ventricular e com a forma geométrica do ventrículo (Zielinsky & Firpo, 2002).

A propriedade ventricular de recuo elástico é de grande importância e muito marcada na população de neonatos, crianças e adultos jovens. Consiste no efeito de sucção diastólica que permite que a pressão ventricular continue a cair mesmo após a abertura da válvula

mitral, quando o volume ventricular começa a aumentar. Este é o momento de mínima pressão diastólica, chamado pressão diastólica inicial ou Pd1 (Little et al., 1998).

1.1.3. Avaliação da Função Cardíaca Fetal

A função cardíaca fetal pode ser alterada por condições primárias ou secundárias. As últimas são exemplificadas por anemia fetal, fistulas arteriovenosas, malformação adenomatóide cística congênita, hérnia diafragmática congênita, higroma cístico, transfusão feto-fetal (no feto receptor), teratoma sacrococcígeo e, alvo deste estudo, a insuficiência placentária (Michelfelder, 2006). No atual contexto de monitorização e intervenção terapêutica fetal, o entendimento e a caracterização do comprometimento cardíaco nas doenças que primária ou secundariamente afetam o coração fetal torna-se fundamental. Aliando-se a tecnologia do Doppler ao ecocardiograma fetal bidimensional, foi possibilitada a avaliação integral dos aspectos anatômicos e funcionais do coração fetal, sendo este o principal instrumento diagnóstico atualmente (Allan, 2004; Sklansky, 2004). A partir deste ponto, nomearemos o método como Avaliação Ecocardiográfica Fetal ou Ecocardiograma Fetal (Rychik et al., 2004).

A avaliação quantitativa das funções sistólica e diastólica do coração fetal implica na utilização de vários índices que, nas últimas décadas, foram sendo definidos e validados nas diferentes situações fisiológicas ou de anormalidade (Rychik et al., 2004).

a) Avaliação da função sistólica fetal

A função sistólica pode ser avaliada pela quantificação da fração de ejeção e do encurtamento sistólico dos ventrículos, através das medidas dos diâmetros sistólico e diastólico finais tanto pelos modos bidimensional e modo M. No entanto, a utilidade destes

métodos freqüentemente fica limitada por dificuldades de obtenção de adequada imagem por janela ecográfica desfavorável ou pela posição fetal (Michelfelder, 2006).

O cálculo do débito cardíaco fetal é factível, medindo-se a velocidade máxima do fluxo aórtico ou pulmonar ao Doppler e a área seccional da valva aórtica ou pulmonar pelo Modo M. O débito cardíaco de cada ventrículo aumenta exponencialmente durante a gestação, com o volume direito excedendo o esquerdo em cerca de 28% (Tatani, 1997). A determinação do débito possibilita o cálculo da força de ejeção ventricular. Este último tem aplicabilidade clínica dificultada pela complexidade da obtenção dos dados necessários e não faz parte da rotina de avaliação (Michelfelder, 2006).

Outras técnicas que envolvem avaliação pelo Doppler são freqüentemente utilizadas, como o Índice de Performance Miocárdica e a quantificação da primeira derivada do aumento da pressão ventricular (dP/dt) partir de jatos regurgitantes nas válvulas atrioventriculares. A presença de regurgitação valvar atrioventricular por si mesma já alerta para a necessidade de detalhada avaliação da função ventricular, além de permitir o cálculo da dP/dt , considerada normal na vida fetal quando acima de 800 mmHg/s. Valores abaixo de 400 mmHg/s são mais específicos para disfunção ventricular importante (Michelfelder, 2006).

O Índice de Performance Miocárdica (IPM) utiliza medidas obtidas ao Doppler pulsado dos fluxos de entrada e saída ventriculares. Consiste, na verdade, em um índice que avalia a função ventricular global, uma vez que integra medidas da função sistólica e diastólica. Sua fórmula é definida como o tempo de contração isovolumétrica somado ao tempo de relaxamento isovolumétrico, divididos pelo tempo de ejeção ventricular. A disfunção sistólica aumenta o tempo de contração isovolumétrica e encurta o tempo de ejeção ventricular e a disfunção diastólica aumenta o tempo de relaxamento isovolumétrico ou TRIV. Assim, um IPM aumentado indica disfunção ventricular, sem poder de especificar o tipo

(sistólica, diastólica ou mista). Valores considerados normais em fetos são de 0,35 +/- 0,06 para o ventrículo direito e 0,35 +/- 0,07 para o ventrículo esquerdo. (Michelfelder, 2006).

O Doppler Tissular Miocárdico (DTM) também pode ser utilizado na determinação dos parâmetros utilizados para o cálculo do IPM. Apresenta a vantagem técnica de com uma amostra obtida no anel da respectiva válvula atrioventricular fornecer os parâmetros necessários, ao contrário do cálculo através do Doppler pulsado, onde a medida concomitante dos fluxos de entrada e saída ventriculares pode ser difícil (especialmente para o ventrículo direito), sendo então necessário duas medidas separadas. O valor da normalidade em fetos, pela escassez de estudos, ainda não foi definido. (Michelfelder, 2006).

b) Avaliação da função diastólica fetal

Nas últimas duas décadas, a análise da função cardíaca diastólica na vida fetal teve grande avanço a partir do entendimento de seus determinantes e do estudo de modelos patológicos, como o diabetes materno e o crescimento intra-uterino restrito. Assim, vários trabalhos têm sido conduzidos para demonstrar as mudanças evolutivas fisiológicas na função cardíaca fetal, bem como aquelas decorrentes de patologias próprias da gravidez (Reed et al., 1986; Rizzo et al., 1988; Tsyvian et al., 1998; Little et al., 1998; Firpo & Zielinsky, 1998 e 2003; Makikallio, 2002; Allan, 2004):

O estudo ecocardiográfico fetal avalia a função diastólica através das curvas que relacionam tempo e velocidade de enchimento do ventrículo (Oh et al., 1997; Garcia et al., 1998). A avaliação da função diastólica fetal primariamente era realizada através do estudo dos fluxos mitral e tricúspide (Reed et al., 1986; Rizzo et al., 1988; Paciolo et al., 1994; Tsyvian et al., 1998). O volume do fluxo de entrada ventricular durante a diástole é avaliado pela medida de velocidade do fluxo mitral e tricúspide, sendo dependente do gradiente de

pressão atrioventricular. Esta medida não permite uma determinação direta da função diastólica, porém auxilia na avaliação de relaxamento e da complacência ventricular (Drikovic et al., 1986). A avaliação do fluxo atrioventricular revela duas ondas de velocidade, a primeira correspondendo à do enchimento ventricular rápido (onda E) e a segunda à fase do enchimento decorrente da contração atrial (onda A) (Oh et al., 1997). O registro dos fluxos de via de entrada no feto mostra que, a partir da décima semana, já é possível identificar as ondas E e A (Chaoui, 2001).

As curvas de velocidade dos fluxos mitral e tricúspide são obtidas através do Doppler pulsado. O feixe de ultra-som deve estar alinhado com a direção do fluxo transvalvar. A melhor posição para se obter este registro é a partir de um corte apical de quatro câmaras (Oh et al., 2006), estando o septo interventricular também alinhado com o feixe de ultra-som, sendo admissível angulação de até 20 graus (Allan, 2004).

O fluxo diastólico das válvulas atrioventriculares evidencia uma velocidade diastólica mais elevada na fase de contração atrial (onda A) do que no início da diástole (onda E). A velocidade das ondas E e A mantêm-se entre 30 e 60 cm/s de maneira relativamente constante durante a gestação (Allan, 2004). Reed et al. (1986) e Rizzo et al. (1988), demonstraram que a relação E/A das curvas de fluxo mitral e tricúspide aumenta significativamente no transcorrer da gestação, sugerindo ser este feito decorrente do amadurecimento da complacência ventricular e, portanto, da função cardíaca fetal. Mesmo aumentando gradativamente, a relação é sempre menor do que 1 durante toda a vida fetal em condições normais (Van Splunder & Wladimiroff, 1996; Harada et al., 1997).

A medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) também serve como parâmetro de avaliação da função diastólica ventricular esquerda, através do posicionamento levemente mais anterior da amostra do Doppler pulsado, demonstrando as ondas de

enchimento diastólico e a onda de ejeção ventricular (Tsyvian et al., 1995). O tempo de relaxamento isovolumétrico mede o período entre o fechamento da válvula semilunar e a abertura da válvula atrioventricular, estando aumentado nos casos de alteração no relaxamento ventricular (Oh et al., 2006).

A medida do tempo de desaceleração da onda E (DT) também é valiosa na avaliação, especialmente das alterações da complacência das câmaras ventriculares, já que refletem a fase de enchimento lento (Oh et al., 2006).

O enchimento diastólico do ventrículo esquerdo pode também ser analisado a partir dos registros da velocidade do fluxo das veias pulmonares. O mesmo diz respeito ao enchimento do átrio esquerdo. Em fetos normais a pulsatilidade do fluxo venoso diminui do pulmão em direção ao átrio esquerdo. Assim, o adequado posicionamento do Doppler na junção veno-atrial é importante para a correta avaliação da dinâmica do fluxo venoso pulmonar (Zielinsky et al., 2003). O índice de pulsatilidade é eletronicamente aferido pelas medidas da máxima velocidade subtraída da mínima velocidade anterógradas divididas pela velocidade média do fluxo. Reflete a relativa impedância ao fluxo anterógrado e é melhor comparável com os outros índices que as medidas absolutas das velocidades, além de ser independente do ângulo de insonação (Lenz e Chaoui, 2002).

O fluxo do ducto venoso desempenha um papel importante na hemodinâmica fetal como parâmetro para avaliação da função diastólica (Hecher et al., 1995). Alterações na complacência e/ou no relaxamento ventricular aumentam a pressão diastólica final ventricular, o que leva a um fluxo retrógrado durante a contração atrial na veia cava inferior. Isso resulta numa redução ou até mesmo perda do fluxo no ducto venoso durante a contração atrial, com aumento da resistência ao fluxo no ducto venoso e aumento do seu índice de pulsatilidade (Kiserud, 2000). Muitos investigadores consideram que padrões de

anormalidade no fluxo do ducto venoso são marcadores bastante sensíveis de sofrimento fetal, particularmente na condição de crescimento intra-uterino restrito por disfunção placentária (Bilardo et al., 2004).

A avaliação do forame oval pode ser feita por medida do seu diâmetro e/ou da avaliação da onda de fluxo direita-esquerda (Kiserud & Rasmussen, 2001). O padrão normal de onda do fluxo através do forame oval está estabelecido. Durante a sístole ventricular, a velocidade do fluxo atinge seu pico máximo, reduzindo-se logo em seguida, durante a sístole tardia. Durante a fase de enchimento atrial passivo, correspondente à onda E da diástole ventricular, ocorre novo aumento de velocidade de fluxo, que diminui com a contração atrial até se tornar um fluxo reverso (onda A) (Van Eyck et al., 1990).

O Índice de Pulsatilidade do forame oval (IPFO) pode ser obtido colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado junto à superfície atrial esquerda do orifício, na porção central do fluxo ao mapeamento a cores, com um ângulo menor do que 20 graus do fluxo em relação à orientação do mesmo. O Índice de Pulsatilidade é obtido pela fórmula [(velocidade sistólica - velocidade pré-sistólica)/velocidade média] (Kiserud & Rasmussen, 2001). Em fetos de mães diabéticas, o IPFO é maior do que em fetos sem hipertrofia miocárdica e fetos controles normais. (Scheid et al., 2003). Os autores sugeriram que esta diferença ocorra por uma complacência diminuída do ventrículo esquerdo secundária à hipertrofia miocárdica, avaliada pelo aumento de espessura do septo interventricular. No grupo controle, o IPFO médio foi de 2.42 ± 0.38 (Scheid, 2003).

A avaliação do fluxo ístmico é de grande importância para a determinação do balanço entre os desempenhos ventriculares esquerdo e direito, assim como nas respectivas impedâncias periféricas refletindo a pós-carga (Fouron et al., 1994).

Ao longo da gestação, observa-se pequena alteração no padrão do fluxo ao estudo Doppler do istmo aórtico em fetos normais. Fouron et al. (1994) estudaram o padrão do espectro do Doppler em 81 fetos normais entre 17 e 39 semanas de gestação. Até a vigésima semana, observaram duas ondas - sistólica e diastólica - anterógradas e com um espectro liso ao estudo Doppler. Entre 20 e 25 semanas ocorreu uma rápida desaceleração no final da onda sistólica, seguido por uma aceleração na diástole inicial que resultou em uma incisura no espectro. Este padrão aumentou com a gestação até o nadir da incisura ser na linha de base da velocidade, ou seja, igual a zero. Aproximadamente na trigésima semana, um discreto fluxo reverso começou a aparecer na onda diastólica inicial. Após 31 semanas, todos os fetos demonstraram este padrão de fluxo diastólico inicial reverso. Este fluxo consiste de sangue vindo do ventrículo direito através do ducto arterial na fase final da sístole, o que pode ser comprovado pelo fato que em nenhum feto normal ocorreu onda reversa no Doppler da aorta descendente pós-ductal (Fouron et al., 1994).

O índice de velocidades do fluxo ístmico (IFI) é calculado pela soma das integrais das velocidades sistólica e diastólica dividida pela integral da velocidade sistólica (Ruskamp et al., 2003). Ao longo da gestação, em função da diminuição da impedância vascular cerebral que ocorre no último trimestre e da dominância ventricular direita neste mesmo período, ocorre diminuição da integral de fluxo diastólico e o IFI diminui de valor, sendo considerado normal $1,33 \pm 0,03$ a 18 semanas e $1,23 \pm 0,16$ a 39 semanas (Ruskamp et al., 2003). O IFI oferece informações sobre a direção (anterógrado quando IFI maior que 1 e retrógrado quando menor que 1) e, indiretamente, do volume de fluxo através do istmo aórtico (Ruskamp et al., 2003).

No crescimento intra-uterino restrito por insuficiência placentária, ocorre diminuição do IFI em função da maior resistência placentária e da diminuição da resistência do fluxo cerebral. Fístulas arteriovenosas cerebrais pode ser outra condição clínica onde a diminuição da

impedância no leito vascular cerebral causa o aparecimento de fluxo diastólico reverso no istmo e redução do IFI (Fouron et al., 1994). O desempenho ventricular individual pode também influenciar o IFI independentemente das mudanças na impedância periférica.

A diminuição da complacência ventricular esquerda por condições como hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas pode ser responsável pelo aumento da impedância ao fluxo que se dirige ao istmo aórtico, com conseqüente diminuição do IFI. Zielinsky et al. (dados não publicados) estudando tal modelo de complacência ventricular diminuída, encontraram redução estatisticamente significativa entre a média do IFI de fetos de mães diabéticas ($1,22 \pm 0,12$) em relação a um grupo controle normal ($1,32 \pm 0,10$), embora com as médias de ambos os grupos dentro dos limites da normalidade para a média das idades gestacionais (30 e 28 semanas, respectivamente).

A partir de estudos que analisaram o comportamento da mobilidade da valva do *septum primum* no desenvolvimento do feto humano, Firpo & Zielinsky (1998) determinaram um novo modelo de estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo. O índice de excursão do *septum primum* é definido pela relação entre a máxima excursão da valva em direção à cavidade atrial esquerda durante a diástole e o diâmetro máximo do átrio esquerdo (Firpo & Zielinsky, 1998). Miyague et al. (1997) estudaram as mudanças na função diastólica do ventrículo esquerdo que ocorrem durante os períodos de respiração fetal, sabendo-se que durante os movimentos respiratórios fetais a complacência do ventrículo esquerdo é maior do que em apnéia. Os autores mostraram que o índice de excursão do *septum primum* foi significativamente maior durante os movimentos respiratórios fetais do que durante o estado de apnéia, resultado da menor pressão existente na cavidade atrial esquerda no momento da respiração. Demonstrou-se assim a correlação inversa do índice de excursão do *septum primum* neste modelo fisiológico de baixa complacência ventricular.

O Doppler Tissular Miocárdico (DTM) é uma técnica Doppler-ecardiográfica recentemente validada que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e na diástole. Consiste na utilização de um sinal ecardiográfico com alta amplitude e baixa velocidade facilmente obtido em 95% dos casos estudados em indivíduos adultos (Omnen, 2001). Permite a avaliação da função diastólica ventricular com menos limitações em relação à frequência cardíaca elevada e condições de pré e pós-carga, comparativamente ao Doppler transvalvar mitral ou tricúspide (Omnen et al., 2000; Dincer et al., 2002).

O método foi desenvolvido com base nas diferenças físicas existentes entre a movimentação do miocárdio e do sangue. Suas velocidades podem ser demonstradas tanto pelo registro espectral do Doppler pulsado como através do modo bidimensional ou unidimensional colorido (Garcia et al., 1998). O entendimento do seu mecanismo pressupõe o conhecimento dos principais eixos de movimentação ventricular. O movimento do eixo longo ventricular tem mostrado correlação com as velocidades de enchimento, particularmente da diástole inicial. O mecanismo desta associação reside na inserção das fibras atriais e ventriculares longitudinais ao redor da circunferência do anel mitral. Uma vez que o ápice ventricular e o topo do átrio permanecem relativamente imóveis através do ciclo cardíaco, a função longitudinal das duas câmaras depende do movimento anular mitral e tricúspide: em sístole em direção ao ápice e em diástole em direção ao átrio. Portanto, é concebível que as alterações das velocidades no anel mitral influenciem diretamente o enchimento ventricular (Nagueh et al., 1997; Lissauskas et al., 2001).

O movimento do coração não é somente causado pela contração e relaxamento miocárdico, mas também pela translação e rotação das estruturas cardíacas. Para eliminar a interferência da translação e do mau alinhamento do ângulo ao Doppler, foi proposto que as medidas de movimento axial do ventrículo sejam registradas nos segmentos miocárdicos

basais, próximo à região do anel mitral, a partir de janelas acústicas apicais (Omnem et al., 2000). O registro espectral do Doppler tissular compreende três principais ondas de velocidades miocárdicas: uma velocidade sistólica (onda S) e dois sinais distintos que representam a diástole inicial (onda E') e a diástole final ou onda atrio gênica (A'). No padrão de enchimento normal, a onda E' tem velocidade maior que a A' no período pós-natal e uma relação inversa no feto (Omnem et al., 2000; Harada et al., 1999).

A relação E/E' (relação entre as ondas E do influxo mitral e E' do Doppler tissular do anel mitral) tem demonstrado grande impacto na estimativa do relaxamento miocárdico (Omnem et al., 2000; Sohn et al., 1999). O princípio hemodinâmico básico que justifica esta relação consiste em que o anel mitral deve mover-se na direção oposta do fluxo sanguíneo miocárdico com uma velocidade proporcional à do fluxo sanguíneo (Omnem et al., 2000). Esta relação é alterada pelas variações das pressões de enchimento ventricular.

Conforme demonstrado em estudo de Ommen et al. (2000) a relação E/E' tem papel importante na estimativa das pressões de enchimento ventricular, onde pacientes adultos com $E/E' > 15$ apresentavam pressões de enchimento ventricular elevada e aqueles com $E/E' < 8$ tendiam a pressões de enchimento normais ou baixas.

A razão E/E' e sua correlação com as pressões de enchimento ventricular esquerdo tem permanecido válida em pacientes com o desempenho sistólico preservado, em situações nas quais os sinais de influxo mitral (ondas E e A) estão fusionados devido à taquicardia e em pacientes com fibrilação atrial (Sohn et al., 1999). Nos fetos, a análise da função diastólica implica no estudo dos dois ventrículos, sendo o Doppler tissular um excelente parâmetro de análise não-invasiva da função diastólica direita e esquerda. Harada et al. (1999) demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional

nas velocidades miocárdicas em fetos normais através do Doppler tissular. Ao corte apical quatro câmaras, foram obtidas velocidades com a amostra do Doppler pulsado colocada nas porções basais da parede ventricular direita, septo interventricular e do ventrículo esquerdo. Observaram a presença da onda A' maior que a E' em todos os segmentos, com relação E'/A' sempre menor que 1. As velocidades de todas as ondas (E', A' e S) foram maiores nas paredes ventriculares direita e esquerda em relação ao septo interventricular, fato atribuído ao menor número de fibras miocárdicas longitudinais no septo. Com a progressão da idade gestacional, ocorreu relação linear positiva com o aumento das velocidades e da relação E'/A'. Este fenômeno é o mesmo observado nos padrões de velocidades das valvas atrioventriculares utilizando o Doppler convencional e foi interpretado como o reflexo da maturação da função cardíaca diastólica. Como a relação E'/A' aumentou à custa do maior aumento da velocidade da onda E' ao longo da evolução da gestação, os autores também propõem que a velocidade diastólica inicial seja o marcador que demonstra a maturação da função diastólica ventricular (Harada et al., 1999).

Todos esses achados foram novamente demonstrados pelo estudo de Tutschek et al. (2003). Estes autores também salientam a importância de obter as velocidades com a amostra em sentido paralelo às paredes ventriculares. Seu estudo foi realizado com aparelhos convencionais de ultra-sonografia obstétrica, sem nenhum hardware ou software cardiológico específico para DTM. Uma vez que os sinais do DTM resultam de baixas velocidades mas têm alta intensidade, sua obtenção deve ser feita com ajustes para baixo do ganho e do filtro do sinal. O coração deve ocupar pelo menos 75% do *box* da imagem, com o objetivo de maximizar o "frame rate", que permite obtenção de velocidades mais acuradas mesmo com as altas frequências cardíacas da vida fetal. Os autores demonstraram que, com estes simples ajustes, os dados do DTM podem ser obtidos de maneira confiável na imensa maioria dos aparelhos de ultra-sonografia disponíveis nas unidades obstétricas (Tutschek et al., 2003).

Mais recentemente e com amostragem maior, Chan et al. (2005) similarmente demonstraram aumento das velocidades E', A' e da relação E'/A' ao longo da gestação e sugeriram tabelas de referência para os seus valores normais no segundo e terceiro trimestre.

Utilizando a técnica do DTM, Hatém et al. (2008) avaliaram a função diastólica em fetos de mães diabéticas com ou sem hipertrofia miocárdica, comparando com os achados em fetos de mães normais. Concluíram que fetos de mães diabéticas, independentemente da presença ou não de hipertrofia miocárdica, apresentam evidências ao DTM de alterações na função diastólica em relação a fetos de mães não diabéticas, mesmo sem evidências de alterações diastólicas ao estudo do Doppler pulsado convencional mitral e tricúspide. Estes dados corroboram a idéia de que o DTM é um método mais sensível que o Doppler convencional do fluxo atrioventricular para o diagnóstico de disfunção diastólica fetal, já que muitos destes pacientes não apresentavam alterações no fluxo transmitral ou transtricuspídeo ao Doppler pulsado.

1.2 CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO

O crescimento intra-uterino restrito (CIUR) complica 4 a 6% de todas as gestações (Gagnon, 2003). Determina risco 6 vezes maior de morte perinatal (sendo sua segunda maior causa) e 3 vezes maior de prematuridade em relação aos fetos com crescimento adequado. Os casos que sobrevivem ao período neonatal têm maior risco de apresentar deficiências cognitivas na idade escolar (Fouron et al., 2005) e de desenvolvimento de coronariopatia, hipertensão e diabetes mellitus na vida adulta (Barker, 1999; Barker, 2006).

As definições de CIUR estão baseadas na distribuição de peso e idade fetal comparados à curva-padrão da população fetal. Segundo Maning & Hohler (2001), determina-se CIUR nos casos em que o crescimento fetal se encontra abaixo do quinto percentil para a idade

gestacional, considerando-se curva adequada para a população em estudo. Entretanto, existe controvérsia sobre qual ponto de corte deve ser utilizado para definir se o feto é adequado ou pequeno para a idade gestacional (Platz & Newman, 2008). O critério antigamente determinado pela Organização Mundial da Saúde considera feto com CIUR aquele com peso abaixo de dois desvios-padrão, o que corresponde aproximadamente ao percentil três (OMS, 1980). Revisões mais recentes relatam que o limite inferior da normalidade mais comumente usado nos Estados Unidos da América é o percentil 10 (Bamberg & Kalache, 2004), sendo esta a recomendação do American College of Obstetricians and Gynecologists (2000). Entretanto, tal limite abrange até 10% de casos de fetos constitucionalmente pequenos e portanto normais (casos no limite inferior da curva de distribuição populacional), sobrepondo-se com aqueles que realmente não estão atingindo seu potencial de crescimento e são portanto patológicos (Resnik, 2002). Fetos com CIUR são usualmente pequenos, embora alguns possam ter peso apropriado para a idade gestacional (Bamberg & Kalache, 2004).

Vários fatores estimuladores e inibidores estão relacionados com o crescimento e o desenvolvimento fetal. Durante todo o desenvolvimento gestacional a taxa de crescimento fetal tende a um comportamento progressivo e linear (Resnik, 2002). O crescimento fetal acelera de em torno de 5 gramas por dia com 14 a 15 semanas de gestação para 10 gramas/dia com 20 semanas, atingindo 30 a 35 gramas/dia entre 32 e 34 semanas, após o que a taxa de crescimento diminui (Resnik, 2002). Na primeira metade da gestação, o controle genético é dominante e a variabilidade dos padrões de crescimento é muito pequena. Na segunda metade, os agentes estimuladores e inibidores adquirem maior influência. Os fatores estimuladores são os de origem hormonais e os de crescimento tecidual, enquanto os inibidores são a limitação de nutrientes por falta de suprimento materno e /ou transferência placentária insuficiente (Gagnon, 2003; Lang et al., 2003).

O CIUR não é uma doença específica, mas uma manifestação de muitas possíveis desordens maternas, fetais ou placentárias (Resnik, 2002). Alterações genéticas, imunológicas, endócrinas, vasculares e/ou nutricionais podem restringir o crescimento intra-uterino em gestações com feto único.

Em relação às causas fetais, existe forte associação entre CIUR, cromossomopatias e malformações congênitas (Hendrix & Berghella, 2008). Estas são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos, sendo este percentual maior se a falha do crescimento é detectada até o segundo trimestre e quando associada a polidrâmnio (Resnik, 2002). Menos freqüente é a associação de CIUR com infecções fetais por agentes como citomegalovírus, rubéola e parvovírus.

Causas de origem materna são definidas em 25 a 30% dos casos de CIUR, prevalecendo hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia (Sibai et al., 2005) (10 a 25% dos casos de pré-eclâmpsia têm CIUR associado), além de desordens nutricionais e uso de drogas como tabaco, cocaína, álcool, heroína, anticonvulsivantes e anticoagulantes. A contribuição de desordens trombofílicas como síndrome antifosfolipídica e de coagulopatias maternas adquiridas tem sido investigada (Hendrix & Berghella, 2008). Patologias maternas renais, vasculares e cardiopatias (especialmente as cianóticas) também têm sido relacionadas.

A insuficiência placentária é a causa mais comum de CIUR (60%) (Gagnon, 2003). A placenta de fetos com CIUR apresenta anormalidades no tamanho, na função ou em ambos (Tyson & Staat, 2008). Segundo Sebire (2003), o problema fundamental é ocasionado pela deficiente invasão trofoblástica das artérias espiraladas maternas (2ª onda de invasão) e a redução do fluxo útero-placentário. No início de uma gravidez normal, ocorre migração de células trofoblásticas para as artérias espiraladas da circulação uterina, invadindo e destruindo a lâmina elástica da parede arterial e substituindo as células musculares lisas. Isto leva ao

aumento do diâmetro das artérias espiraladas, formando um sistema de baixa resistência que permite passagem direta do fluxo para o espaço interviloso placentário (Scharf et al., 2003). A falência ou diminuição da invasão trofoblástica reduz, portanto, a troca de nutrientes e oxigênio materno-fetal, podendo levar a CIUR e hipertensão materna.

O CIUR pode também ocorrer na presença de suprimento arterial uterino normal mas com anormalidade na função placentária. Krebs et al. (1996), utilizando microscopia eletrônica, encontraram anormalidades significativas no compartimento viloso terminal na placenta de fetos com CIUR que tinham fluxo diastólico final ausente em artéria umbilical, correlacionando o achado anátomo-patológico com a anormalidade da impedância vascular clinicamente detectada usando Doppler. O número de arteríolas musculares no terceiro tronco viloso é reduzido, devido ao desenvolvimento anormal da angiogênese placentária (Krebs et al., 1996).

Independentemente do mecanismo, ocorre redução da árvore capilar vilosa devido a obliteração e/ou desenvolvimento anormal da rede arterial, arteriolar e dos ramos vilosos (Gagnon, 2003; Arroyo & Winn, 2008). Assim, a insuficiência placentária é definida como o processo que determina diminuição no aporte de oxigênio e nutrientes ao feto por deterioração progressiva da função placentária. A hipoxemia fetal resultante é o principal estímulo envolvido na redução do crescimento do conceito, que desta maneira tenta adaptar-se à reduzida demanda metabólica (Gagnon, 2003; Neerhof & Thaete, 2008).

O primeiro passo para o diagnóstico de CIUR, além da história clínica, envolve o cálculo de idade gestacional e do peso fetal. O exame complementar de maior acurácia para determinar o CIUR é a ultra-sonografia (Ott, 2006). Este exame, quando realizado no início e no final da gestação, é o melhor método para confirmar o diagnóstico de crescimento anormal do feto (Ott, 2006). A análise seriada do crescimento fetal é importante para se diagnosticar a

presença de CIUR bem como seu início e a sua etiologia (Urban et al., 2008). O protocolo para adequada avaliação ultra-sonográfica está bem determinado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000) Medidas fetais da circunferência abdominal, da circunferência da cabeça, do diâmetro biparietal e do comprimento do fêmur são utilizados para estimativa do peso fetal (Hadlock et al, 1984). As medidas de cada parâmetro e do peso fetal podem ser comparadas com curvas padronizadas de crescimento fetal de acordo com a idade gestacional, permitindo a detecção dos casos abaixo do percentil utilizado como critério (Maning & Hohler, 2001).

Fetos considerados pequenos para a idade gestacional mas com morfologia normal, volume de líquido amniótico apropriado e com taxas de crescimento normais (em estudos seriados), usualmente serão neonatos constitucionalmente pequenos, considerados variantes da normalidade (Gallan et al., 2002; Maulik, 2006).

Por outro lado, existem dois padrões de crescimento fetal anormal: o simétrico e o assimétrico (Resnik, 2002). Fetos com CIUR são caracterizados como simétricos quando apresentam menores dimensões no tamanho do esqueleto e da cabeça assim como também da circunferência abdominal. Estas são indicativas de que a causa da restrição do crescimento é intrínseca e instalou-se precocemente na gestação (como cromossomopatias, malformações congênitas, agentes químicos ou infecções), atuando na fase de divisão celular fetal (fase de crescimento hiperplásico, com aumento do número de células) (Maulik, 2006).

Contrariamente, o crescimento restrito assimétrico é causado por fatores extrínsecos que resultam em inadequado aporte de nutrientes para o metabolismo fetal, como doença vascular materna ou perfusão uteroplacentária diminuída (Maulik, 2006). Neste padrão, as dimensões esqueléticas e da cabeça estão preservadas mas a circunferência abdominal é subnormal. Nesses casos, há um aumento da relação entre o comprimento do fêmur e a circunferência

abdominal (Resnik, 2002). A apresentação geralmente é tardia na gravidez, no momento em que o crescimento fetal depende do aumento do tamanho celular (fase de crescimento hipertrófico) (Resnik, 2002).

Como as causas de CIUR simétrico são diferentes do padrão assimétrico, é possível distingui-las clinicamente. Contudo, existe sobreposição de casos onde padrão simétrico pode representar um feto constitucionalmente pequeno ou que o padrão assimétrico pode decorrer de desnutrição ou doença vascular materna crônicas e severas, aparecendo mais precocemente (Resnik, 2002).

Evans et al. (2000), classificaram o CIUR de acordo com a evolução da gestação em 3 tipos. O tipo I ou simétrico ocorre no início da gestação, isto é, na fase de crescimento hiperplásico, levando a uma redução proporcional das medidas corporais. Este tipo está relacionado com a maior incidência de malformações decorrentes de fatores genéticos, de infecções congênitas, uso de drogas teratogênicas e/ou radiações ionizantes. No tipo II ou intermediário o fator etiológico atua no segundo trimestre, tanto na fase de crescimento hiperplásico, quanto na fase de crescimento hipertrófico. Os fatores mais comumente envolvidos são a desnutrição materna, o tabagismo e o alcoolismo. Em relação ao tipo III ou assimétrico o fator etiológico atua no terceiro trimestre, na fase de crescimento hipertrófico, levando a uma redução desproporcional das medidas corporais. Este tipo tem como principal fator etiológico a insuficiência placentária.

As principais complicações fetais no CIUR são acidose, hipóxia, malformações e prematuridade (Maulik et al., 2006). A morbidade e mortalidade perinatal são significativamente maiores em fetos pequenos para a idade gestacional. Nestes, as reservas podem estar reduzidas e a hipóxia e a acidose no momento do parto não são necessariamente o resultado de eventos relacionados ao mesmo (Soothill et al., 1987).

O feto com CIUR, devido à insuficiência placentária, pode apresentar diversos tipos de alterações metabólicas. Soothill et al. (1987) mostraram que o feto com CIUR apresenta hipóxia crônica, que estaria associada com o grau de acidose, hipercapnia, hiperlactatemia e eritroblastose. A redução da perfusão útero-placentária pode determinar depleção de nutrientes ao feto (Neerhof & Thaete, 2008), podendo ocasionar vários distúrbios, sendo o principal a hipoglicemia (Nicolaidis et al., 1991). A situação clínica freqüentemente evolui para a necessidade de pesar os riscos fetais da prematuridade contra os riscos de manter uma gestação em ambiente intra-uterino hostil, que potencialmente leva a sofrimento e morte fetal (Figueras et al., 2003).

Uma vez que um feto com CIUR tenha sido identificado e tenham sido afastadas condições como má nutrição materna, malformações, aneuploidias e infecções, pode-se considerar a anormalidade do crescimento como a expressão de uma condição de hipoxemia fetal crônica e persistente, que pode fazer parte de um contínuo de CIUR, pré-eclâmpsia, prematuridade e dano neurológico fetal, associado a um alto risco de mortalidade perinatal (Rosenberg, 2008). A partir de então é crucial para o manejo a determinação do grau de hipoxemia presente no feto, quantificando o sofrimento fetal no ambiente útero-placentário hostil e decidindo a necessidade ou não de interrupção precoce da gestação (Scharf et al., 2003). O conhecimento e reconhecimento da seqüência de alterações hemodinâmicas da adaptação fetal pode ajudar a otimizar o tempo da interrupção (Turan et al., 2008). No manejo do CIUR, a única intervenção que realmente interrompe a hipoxemia crônica é parto do feto prematuro com todos os riscos associados (Illanes & Soothill, 2004). A disponibilidade do estudo Doppler do sistema circulatório fetal permite detectar as anormalidades adaptatórias e quantificar o *stress* fetal mais precocemente e mais especificamente em relação a outros métodos não invasivos, como cardiotocografia e perfil biofísico fetal (Scharf et al., 2003; Turan et al., 2008).

Existe uma correlação entre o exame Doppler-fluxométrico e a resistência à passagem do fluxo sanguíneo, sendo influenciada pelo grau de qualidade da segunda onda de invasão trofoblástica (Bilardo et al., 1990). A avaliação pelo exame de Doppler das artérias uterinas pode demonstrar este fenômeno fisiológico da gestação. No início do primeiro trimestre, os ramos arteriais espiralados das artérias uterinas no miométrio têm alta resistência ao fluxo e a avaliação pelo Doppler das artérias uterinas proximais mostra uma incisura no início da diástole e baixo fluxo diastólico. A adequada invasão trofoblástica determina a queda da resistência placentária e mudança no padrão de onda das artérias uterinas ao Doppler entre 10 e 22 semanas de gestação, com aumento do fluxo diastólico e queda do índice de pulsatilidade (Chaddha et al., 2004; Urban et al., 2008). Aumento no índice de pulsatilidade das artérias uterinas acima de 1,45 e/ou a presença de incisura diastólica inicial bilateralmente são altamente preditivos de pré-eclâmpsia severa, CIUR, baixo peso ao nascer e prematuridade, com sensibilidade de mais de 85% (Albaiges et al., 2000).

A circulação fetal no CIUR quando avaliada pelo estudo Doppler demonstra aumento da resistência vascular periférica e diminuição da velocidade de fluxo durante a diástole. A avaliação pelo Doppler permite identificar adaptações da circulação periférica e da circulação intracardiaca fetal (Ott, 2006). O estudo Doppler também permite determinação precoce de hipóxia e possibilita o diagnóstico diferencial de feto pequeno para a idade gestacional (PIG) e CIUR, pois naquele a avaliação encontra-se dentro da normalidade (Bamberg & Kalache, 2004).

A insuficiência vascular útero-placentária pode reduzir o fluxo e induzir o CIUR pela diminuição da pressão de perfusão, pelo aumento da resistência vascular placentária ou pela diminuição da superfície vascular de trocas (Arroyo & Winn, 2008). As formas de adaptação incluem a redistribuição do débito cardíaco (Bathiyar & Copel, 2008), que leva a redução

seletiva na perfusão renal e pulmonar manifestando-se pela redução de volume do líquido amniótico e conseqüentemente oligodramnia, presente em 80% dos casos (Arduini & Rizzo, 1991). No entanto, o achado de quantidade normal de líquido amniótico não afasta o diagnóstico de CIUR (Bamberg & Kalache, 2004). A adaptação do fluxo sanguíneo cerebral também é mantida pelo aumento da velocidade do fluxo diastólico das artérias cerebrais (Mari & Deter, 1992).

Nas gestações normais, a impedância ao fluxo sanguíneo placentário é baixa e decresce progressivamente com o decorrer da gestação. A avaliação Doppler-ecográfica do fluxo na artéria umbilical mostra velocidades diastólicas progressivamente aumentadas com o avançar da gestação, resultando nos índices de pulsatilidade e de resistência cada vez menores (Arduini & Rizzo, 1990). Nos fetos com CIUR, a impedância vascular placentária aumentada causa um aumento nestes índices. A detecção de fluxo diastólico reverso ou ausente é associada com maior incidência de complicações gestacionais e perinatais (Scharf et al., 2003). Em fetos com crescimento normal, o fluxo vascular cerebral também é de baixa resistência e permanece constante no segundo e início do terceiro trimestre. A artéria cerebral média é o vaso de escolha para avaliação Doppler com o objetivo de estudar a circulação cerebral fetal, sendo facilmente possível obter curvas de velocidades altamente reprodutíveis (Mari et al., 1989). Nos fetos com CIUR, a hipóxia e a hipercapnia parecem ser os principais fatores que contribuem para a vasodilatação e diminuição da resistência vascular cerebral em relação à resistência vascular periférica (Bamberg & Kalache, 2004). A relação entre o índice de resistência de artéria umbilical (AU) e de artéria cerebral média (ACM) aumenta, determinando um índice de resistência $AU/ACM > 1$, que tem maior acurácia que as medidas isoladas da AU e ACM (Maulik, 2006). Esse fenômeno de redistribuição do fluxo é chamado de centralização fetal, sendo inicialmente um mecanismo de adaptação fetal no intuito de preservar órgãos nobres como o cérebro (Ott, 2006). Ocorre vasodilatação e aumento relativo

do fluxo cerebral (e também coronariano) e vasoconstrição e diminuição relativa da circulação sistêmica fetal e do retorno do fluxo placentário (Mari et al., 1989). Existe correlação inversa entre os índices de pulsatilidade e resistência na ACM e as medidas de pH e de conteúdo de O₂ obtidas por cordocentese (Bamberg & Kalache, 2004), mas não suficientemente forte para permitir o uso destes índices na determinação prática do tempo de interrupção da gestação (Scharf et al., 2003).

1.2.1 Alterações Cardiovasculares no CIUR

Secundariamente ao fenômeno de centralização fetal, passam a ocorrer alterações cardíacas seletivas em fetos com CIUR. Devido à vasodilatação cerebral, a pós-carga do ventrículo esquerdo diminui, enquanto a pós-carga do ventrículo direito aumenta secundariamente a vasoconstrição sistêmica e da maior resistência do fluxo placentário (Sebire, 2003). A hipoxemia crônica determina policitemia e reduzida contratilidade miocárdica, que contribuem para aumento da pré-carga. Nestas condições pode-se detectar alterações na relação das ondas E e A dos fluxos mitral e tricúlide, com diminuição da relação E/A que reflete comprometimento da função de enchimento ventricular (Sebire, 2003).

O pico de velocidade na aorta e artéria pulmonar também é reduzido. Entretanto, o tempo de aceleração sistólico é gradualmente aumentado ao nível da válvula aórtica e reduzido ao nível da válvula pulmonar (Rizzo et al., 1990). Isto reflete o relativo aumento do débito cardíaco esquerdo quando comparado ao direito, levando a diminuição da relação do débito ventricular direito/débito ventricular esquerdo. Estas mudanças hemodinâmicas intracardíacas indicam a distribuição preferencial do débito a favor do ventrículo esquerdo,

levando a maior perfusão dos segmentos cerebral e coronariano da circulação fetal, onde o fluxo é mantido normal a despeito da redução absoluta da circulação placentária (Scharf et al., 2003).

A chegada do fluxo da placenta ao coração fetal ocorre pelo sistema venoso. No feto humano o fluxo na veia cava inferior tem um padrão pulsátil trifásico. A primeira onda é positiva e começa a aumentar com o relaxamento atrial, atinge o pico durante a sístole ventricular e tem nadir ao final da sístole. A segunda onda também é positiva e representa o influxo passivo durante a diástole inicial, enquanto a terceira onda é negativa e ocorre pela contração atrial. A quantidade de fluxo reverso é proporcional ao gradiente de pressão existente entre o átrio direito e o ventrículo direito ao final da diástole. Em fetos saudáveis, a onda reversa de contração atrial diminui com o avançar da gestação, refletindo a progressiva melhora do relaxamento ventricular direito e a queda da resistência placentária (Scharf et al., 2003).

Nos fetos com CIUR, pode ocorrer aumento do fluxo reverso da veia cava inferior durante a contração atrial, refletindo diminuição do retorno de sangue da placenta ao coração nos casos mais graves. Outra possibilidade é que a maior impedância ao fluxo ventricular direito cause redução da ejeção ventricular e aumento da pressão diastólica final, determinando ondas de fluxo de alta pulsatilidade na veia cava inferior. Nos casos mais severos, a pulsatilidade diminui, o que pode indicar depressão mais severa da função cardíaca e maior queda do débito ventricular (Mori et al., 1995).

Estas mudanças podem também ser avaliadas pelo fluxo do ducto venoso e na veia umbilical. No ducto venoso a velocidade diastólica final é significativamente reduzida ou reversa e o índice de pulsatilidade aumenta (Ott, 2006). Na veia umbilical ocorre alteração do fluxo, que de normalmente contínuo passa a apresentar pulsações sincrônicas com os

batimentos cardíacos, que são determinadas pela quantidade aumentada do fluxo reverso durante a contração atrial (Baschat et al., 1997). Estas alterações, em especial a pulsatilidade venosa umbilical, refletem muito severo comprometimento da função cardíaca fetal. A mortalidade perinatal é cinco vezes maior em fetos com CIUR e pulsatilidade venosa umbilical em relação àqueles com fluxo contínuo (Scharf et al., 2003). A medida de troponina T no sangue de artéria umbilical coletado ao nascimento é aumentada nos recém-nascidos que apresentavam CIUR com alteração no fluxo venoso umbilical, indicando a ocorrência de dano celular miocárdio (Makikallio et al., 2000).

Nos fetos com CIUR por disfunção placentária, também ocorre redistribuição do fluxo arterial no sentido de priorizar a circulação coronariana. Sob condições normais de fluxo, a circulação coronariana fetal não deve ser visualizada. A vasodilatação e aumento do fluxo coronariano proporcionam sua visualização ao estudo color-Doppler, no fenômeno chamado de “centralização coronariana” (Baschat et al., 1997).

A sequência temporal de alterações hemodinâmicas fetais após o estabelecimento da centralização tem importantes implicações práticas. Fetos com CIUR devem ser retirados do meio hostil intra-uterino antes do início de padrões anormais de frequência cardíaca, indicativos de acidemia moderada ou severa, para evitar possível dano neurológico (Scharf et al., 2003). O conhecimento das mudanças progressivas dos parâmetros de avaliação hemodinâmica pelo Doppler podem ser úteis na determinação da conduta de interrupção antes do início das alterações dos testes de perfil biofísico. Estes testes (perfil biofísico fetal e cardiotocografia anteparto) caracteristicamente alteram-se apenas na fase tardia da evolução da patologia, refletindo sofrimento fetal já estabelecido (Turan et al., 2008).

Do ponto de vista Doppler-ecográfico pode-se dividir as alterações hemodinâmicas em estágios inicial e tardio (Rizzo et al., 1994). O estágio inicial tem mais três subdivisões de

fases: a primeira fase tem redução do índice de resistência no fluxo da artéria cerebral média e aumento da resistência em artéria umbilical, aumentando a relação umbilical/cerebral média acima de 1. Na segunda fase do estágio inicial observa-se aumento no índice de pulsatilidade do ducto venoso. Na terceira fase observa-se presença de fluxo reverso em artéria umbilical. No estágio tardio, ocorre fluxo reverso no Doppler do ducto venoso. Estas alterações seguem padrão evolutivo longitudinal em paralelo à piora da acidemia e hipoxia fetal.

Em relação às alterações hemodinâmicas cardíacas observa-se que, após o estabelecimento do fenômeno de centralização e conseqüente redistribuição do débito favorecendo o ventrículo esquerdo, poucas mudanças ocorrem nos índices de resistência ao fluxo. Entretanto, ocorre redução progressiva das velocidades de pico sistólico na aorta e artéria pulmonar e no débito cardíaco global até a fase tardia da doença, quando rapidamente seguem-se as alterações da frequência cardíaca (Scharf et al., 2003). Isto reflete a perda da capacidade de adaptação cardiovascular que ocorre com a progressiva deterioração das condições fetais até o ponto em que os mecanismos de proteção cerebral e coronariana são perdidos em função da redução do débito cardíaco. Neste momento observa-se também a presença de pulsações na veia umbilical e da diminuição da velocidade da onda A (contração atrial) no ducto venoso. Na fase terminal a manifestação ao nível da circulação cerebral é a perda da capacidade de vasodilatação mesmo com a persistência da resistência periférica aumentada, observada poucas horas antes da morte fetal (Chan et al., 1996).

O fluxo no segmento ístmico da aorta fetal é determinado pela interrelação entre os débitos ventriculares esquerdo e direito e as respectivas impedâncias periféricas, determinadas pelas circulações cerebral e coronariana para o ventrículo esquerdo e as circulações infradiafragmática fetal e placentária para o ventrículo direito (Coll et al., 2008).

A vasodilatação cerebral é um sinal de hipoxemia sistêmica, mas, como dado isolado, não ajuda a definir em que ponto o tecido cerebral começa a sofrer hipóxia (Fouron et al., 1999). Da mesma maneira, mudanças nas velocidades do fluxo diastólico na artéria umbilical também não definem hipóxia cerebral clinicamente, uma vez que padrões anormais de fluxo nas artérias umbilicais isoladamente não tem correlação linear com desenvolvimento neurológico anormal (Chan et al., 1996). Na presença de aumento da resistência vascular placentária, observam-se mudanças nos padrões de fluxo através do istmo aórtico precedendo as clássicas alterações descritas no fluxo da artéria umbilical (Bonin et al., 1993). O fluxo diastólico retrógrado observado no istmo aórtico ocorre pouco antes da diminuição ou ausência do fluxo diastólico na artéria umbilical. Havendo fluxo reverso no istmo aórtico, o sangue com baixa saturação de oxigênio vindo da artéria pulmonar ou da aorta descendente contamina o sangue na aorta ascendente. Nesta situação há um claro risco de hipóxia cerebral mesmo na presença dos mecanismos adaptatórios de vasodilatação local e aumento relativo do débito ventricular esquerdo (Sonesson & Fouron, 1997).

A liberação de oxigênio na circulação cerebral em modelo animal de insuficiência placentária não diminuiu até que houvesse o aparecimento de fluxo retrógrado no istmo aórtico, mesmo que o fluxo cerebral estivesse mantido (Bonin et al., 1993). Este importante achado evidenciou a possível aplicabilidade prática da monitorização do fluxo no istmo aórtico por Doppler, medindo-se as integrais das velocidades anterógradas e retrógradas, em fetos com CIUR importante. Em um modelo ideal, a simples relação destas velocidades poderia alertar sobre a eficiência dos mecanismos de defesa contra hipóxia cerebral fetal. Enquanto a relação estivesse maior que 1, o risco de dano neurológico deveria ser mínimo. Relação em torno ou menores que 1 poderiam ser o alerta de iminente falência dos mecanismos compensatórios para proteção cerebral (Bonin et al., 1993).

O mesmo grupo de Fouron tentou comprovar este modelo estudando o desenvolvimento neuromotor pós-natal dos fetos que tiveram CIUR por insuficiência placentária (Fouron et al., 2005). Dividindo a amostra em dois grupos de desenvolvimento neuromotor pós-natal (ótimo e não ótimo) e correlacionando-os com o IFI e outros índices obtidos na vida fetal, demonstraram que os critérios tradicionalmente usados para interrupção, especialmente alteração no fluxo do ducto venoso, estavam associados com um elevado risco de desenvolvimento neuromotor não ótimo. Também encontraram uma boa relação negativa entre o IFI e o desenvolvimento neuromotor pósnatal. Quanto maior o fluxo reverso no istmo aórtico, menor o IFI e maior o risco de dano neurológico, com a melhor faixa de corte sendo IFI entre 0,5 e 1. O ponto de corte do IFI = 0,7 teve sensibilidade 3,5 vezes maior que o IFI = 0. Entretanto, entre os fetos com IFI maior que 1, 40% apresentaram desenvolvimento neuromotor não ótimo, o que derruba a idéia da “segurança” que o IFI maior que 1 poderia sugerir na prática obstétrica (Fouron et al., 2005).

Na verdade, no estado da arte atual, os vários estudos demonstraram que o IFI apresenta boa especificidade para a predição de dano neurológico quando abaixo de 1. Entretanto, tem baixa sensibilidade para tanto, o que deve ser explicado pela concomitância de outros fatores adversos na gestação, no parto ou no período neonatal. A função cardíaca fetal pode ter papel importante neste contexto multifatorial, justificando a condução de estudos com outros índices utilizados na clínica ou recém determinados (Bilardo et al., 2004).

No Hospital Universitário de Oulu, na Finlândia, o grupo de Makikallio, Joupilla & Räsänen dedicou-se a investigar a relação entre a função placentária, redistribuição da circulação arterial, distribuição do débito cardíaco combinado, funções sistólica e diastólica, pós-carga dos ventrículos, pulsatilidade do fluxo no sistema venoso e direção do fluxo no istmo aórtico, em fetos humanos com insuficiência placentária e/ou CIUR. Nesta mesma

população, estudaram a correlação de marcadores bioquímicos de disfunção cardíaca fetal com o grau de hipoxemia (Makikalio et al., 2002).

Os autores dividiram as amostras em dois grupos: com fluxo anterógrado pelo istmo aórtico ou com fluxo retrógrado. Entre os grupos, não houve diferença: 1) na impedância vascular placentária (ou seja, no grau de disfunção placentária); 2) nas medidas de pH e pO₂ ao nascimento; 3) nas relações dos índices de pulsatilidade entre artéria umbilical/cerebral média e entre a aorta descendente/cerebral média; 4) entre os débitos cardíacos indexados dos ventrículos esquerdo e direito; 5) nas proporções entre o débito cardíaco direito e esquerdo do débito cardíaco total; 6) no índice cardio-torácico; 7) forças de ejeção ventricular esquerda e direita, ajustadas para o peso fetal; 8) no tempo de relaxamento isovolumétrico; 9) integrais das velocidades de influxo mitral e tricúspide; 10) relação E/A do influxo na válvula tricúspide (Makikalio et al., 2002; Makikalio et al., 2003).

Por outro lado, o grupo com fluxo retrógrado no istmo aórtico apresentou: 1) maiores valores do índice de pulsatilidade da artéria pulmonar proximal; 2) diminuição do encurtamento fracional (delta D) do ventrículo direito; 3) maior incidência de regurgitação tricúspide; 4) maior índice de pulsatilidade do fluxo pelo ducto venoso; 5) menor volume de fluxo pelo forame oval; 6) sinais de pressão atrial esquerda mais elevada; 7) maior percentual de visualização do fluxo coronariano; 8) menor proporção do volume no ducto arterial; 9) maior proporção do volume pulmonar; 10) maior relação E/A do influxo na válvula mitral (Makikalio et al., 2002; Makikalio et al., 2003).

Os autores, a exemplo de estudos em modelos animais (Bonin et al., 1993), também demonstraram que pode haver fluxo retrógrado no istmo aórtico concomitantemente a fluxo normal pela artéria umbilical na presença de disfunção placentária.

A circulação arterial pulmonar parece ter um importante papel na regulação da pós-carga do ventrículo direito. Embora a redistribuição da circulação arterial fetal sistêmica não seja diferente em relação à direção do fluxo no istmo aórtico (IA), na circulação pulmonar foi demonstrado maior resistência em fetos com fluxo retrógrado no istmo aórtico. Este fato foi atribuído a vasoconstrição arterial pulmonar secundária a hipoxemia sistêmica. A pós-carga do ventrículo direito é maior nos fetos com fluxo retrógrado pelo IA em relação àqueles com fluxo anterógrado. Como a resistência placentária e a impedância ao fluxo na aorta descendente não diferiu entre os grupos, também este achado foi atribuído a maior resistência na circulação arterial pulmonar (Makikallio et al., 2003).

O maior índice de pulsatilidade do ducto venoso observado nos fetos com fluxo retrógrado pelo IA pode ser secundário a menor proporção de volume de fluxo pelo forame oval e pela maior pressão atrial esquerda que pode ocorrer nestes casos. Além disso, o volume de fluxo placentário diminuído pode tornar o ducto venoso mais sensível a alterações na pressão atrial. Estes achados sugerem que o conteúdo de oxigênio direcionado ao ventrículo esquerdo e às circulações cerebral e coronariana é diminuído em fetos com fluxo retrógrado pelo IA. Isto pode ser o resultado de pior adaptação à hipóxia ou de evolução mais tardia e mais severa da insuficiência placentária no grupo de fetos com fluxo retrógrado no IA (Makikallio et al., 2003).

A administração materna de glicocorticóides tem sido usada largamente para melhorar a maturação pulmonar fetal e reduzir o número de complicações neonatais. A administração de betametasona à mãe produz redução temporária dos movimentos fetais e da frequência cardíaca fetal. Entretanto, os índices de pulsatilidade nas artérias umbilical, cerebral média e no ducto venoso não foram diferentes em fetos com severo CIUR tratados com glicocorticóide (betametasona) no estudo de Wijnberger et al. (2004). Estes índices podem ser

usados, portanto, para monitorização fetal nos casos de CIUR mesmo após administração materna de betametasona.

1.2.2 Hipertensão na Gravidez e CIUR

Como previamente comentado, existe uma importante interface clínica entre hipertensão arterial na gravidez e CIUR, sendo a insuficiência vascular placentária o elo de ligação. Pré-eclâmpsia é uma desordem relativamente comum da gravidez (Redman & Sargent, 2005), sendo a principal causa de mortalidade materna, prematuridade, CIUR e morte perinatal (Sibai et al., 2005). Atualmente, grande destaque vem sendo dado à relação imunogenética anormal do complexo materno-fetal, com desordens específicas que levam a patologia placentária com manifestações clínicas importantes tanto maternas quanto fetais (Dekker & Robillard, 2005). Ocorre má adaptação imunológica, com reduzidas concentrações de fatores de crescimento angiogênicos e aumento de metabólicos placentários na circulação materna, desencadando resposta inflamatória manifestada principalmente pelo aumento da pressão arterial. Também verifica-se ocorrência de resistência insulínica, disfunção endotelial e defeitos da coagulação (Rodie et al., 2004), de maneira similar à outras patologias que conferem maior risco para doenças cardiovasculares. As contribuições de fatores de risco pré-existent e da exagerada resposta hipertensiva à inflamação observada na pré-eclâmpsia podem determinar maior risco cardiovascular materno persistente no período pós-parto (Rodie et al., 2004). Apesar do baixo risco cardiovascular imediato, gestantes com associação de complicações como pré-eclâmpsia, CIUR e parto prematuro têm risco sete vezes maior de futura doença aterosclerótica cardiovascular. Estas mulheres devem ser consideradas como um grupo prioritário para ações de “screening”, prevenção e intervenção (Meher & Neilson, 2004).

A avaliação do risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia deve ser feita precocemente na gestação, inicialmente baseada em dados clínicos e epidemiológicos e, a partir do segundo trimestre, complementada com a avaliação do fluxo das artérias uterinas (Manning & Hohler, 2001). Esta aumenta significativamente a acurácia diagnóstica em relação à história clínica (Papageorghiou AT, Roberts, 2005). A persistência da incisura diastólica inicial além de 26 semanas de gestação, além de alterações dos índices de pulsatilidade e resistência do fluxo de artérias uterinas detectam pacientes de risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (Papageorghiou AT, Roberts, 2005) e alterações do desenvolvimento fetal, como o CIUR (Bamberg & Kalache, 2004).

1.3 DISFUNÇÃO CARDÍACA DIASTÓLICA FETAL NO CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO

Várias alterações cardíacas fetais podem cursar com disfunção diastólica. Entre elas estão as hipertrofias do miocárdio, as compressões extra-cardíacas como derrame pericárdico ou pleural, o bloqueio atrioventricular, as alterações que influenciam a pós-carga ventricular como a constrição do canal arterial, e a restrição do crescimento intra-uterino (Harada et al., 1997; Tsyvian et al., 1998; Zielinsky, 2002).

Rizzo et al. (1994) estudaram as mudanças que ocorrem na função cardíaca de fetos em várias situações patológicas, particularmente naqueles com crescimento intra-uterino restrito (CIUR) causado por insuficiência placentária. Na análise da função diastólica, observou-se que a relação E/A da curva de fluxo através das valvas atrioventriculares não aumentou nesses fetos, traduzindo provável comprometimento na maturidade funcional desses corações. Também foi avaliada a função sistólica dos fetos com CIUR, mostrando-se diminuição do débito cardíaco nos dois ventrículos, com maior comprometimento da função ventricular direita.

Sabe-se que o CIUR secundário à insuficiência placentária é caracterizado por mudanças seletivas na resistência vascular periférica (devido ao efeito da centralização), que influenciam a hemodinâmica cardíaca fetal. O coração fetal desempenha papel central no mecanismo adaptativo à hipoxia e insuficiência placentária (Abuhamad A, 2004). Existe uma seqüência de alterações hemodinâmicas que ocorrem ao longo do desenvolvimento e agravamento da restrição do crescimento fetal. As ondas de fluxo das artérias umbilical e cerebral média são as primeiras variáveis a tornarem-se anormais (Figueras et al., 2003). Na evolução ocorrem anormalidades nos índices de função diastólica do ventrículo direito, seguidas por alterações nos índices de função sistólica do ventrículo direito e por fim nos índices de função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo. A função sistólica ventricular preservada ao máximo, até o extremo da gravidade da patologia, é uma tentativa adaptativa de manter adequado suprimento circulatório para a circulação cerebral e coronariana fetal (Figueras et al., 2003).

Existem dados conflitantes em relação às alterações na pós-carga do ventrículo esquerdo, se aumentada ou diminuída na presença de insuficiência placentária. Estudo experimental conduzido por Bonnin et al. (1993) mostrou que o aumento da resistência vascular placentária, que causou queda de aproximadamente 50% do fluxo umbilical, foi associado a fluxo retrógrado diastólico no istmo aórtico, embora o fluxo diastólico através da artéria umbilical permanecesse anterógrado. Tsyvian et al. (2002) também mostraram um aumento no gradiente de pressão transmitral em fetos com CIUR à custa de aumento da contribuição atrial, o que atribuem à elevação da pós-carga do ventrículo esquerdo. Por outro lado, Al-Ghazali et al. (1989), afirmaram que ocorre uma diminuição na pós-carga do ventrículo esquerdo, devido à vasodilatação cerebral, e um aumento na pós-carga do ventrículo direito decorrente da vasoconstrição sistêmica.

Tsyvian et al. (1995) mostraram que o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do ventrículo esquerdo estava prolongado em fetos com CIUR devido à insuficiência placentária.

Esse fato foi atribuído ao provável comprometimento do sistema de transporte de Ca^{++} intracelular decorrente de hipóxia crônica (Silverman et al., 1991).

Os mesmos autores (Tsyvian et al., 1998) avaliaram a função diastólica do ventrículo esquerdo, através da integral da fração de enchimento, em fetos com peso adequado para a idade gestacional (AIG), em fetos com CIUR e em fetos de mães diabéticas insulino-dependentes. Nesse trabalho, observou-se que, em relação aos fetos AIG, os fetos com CIUR apresentaram aumento significativo nos valores da integral da curva de velocidade da onda A do fluxo mitral, diminuição dos valores na onda E e diminuição na relação E/A. Esses resultados indicam que existe uma maior contribuição da sístole atrial para o enchimento ventricular nos fetos com CIUR, sugestivo de comprometimento da complacência ventricular. Não houve diferença significativa em relação à integral da taxa de enchimento diastólico total (E + A), o que sugere não haver alterações na pré-carga.

Makikallio et al. (2003) também demonstraram que o tempo de relaxamento isovolumétrico é maior em fetos com insuficiência placentária. Adicionalmente, demonstraram não haver diferença no aumento do TRIV em relação à direção do fluxo no istmo aórtico, seja anterógrado ou retrógrado. Como fetos com insuficiência placentária tendem a ser hipertensos, a função diastólica diminuída, pelo menos na sua parte inicial, também pode ser determinada pelo menor gradiente de pressão atrioventricular. Estes autores também encontraram maiores integrais de velocidade das ondas de fluxo diastólico mitral e tricúspide nos fetos com insuficiência placentária, assim como maiores índices E/A. Quando o grupo com insuficiência placentária foi subdividido em relação à direção do fluxo no istmo aórtico, não houve diferença entre os subgrupos nas integrais das velocidades e na relação E/A do fluxo tricúspide. A única diferença foi observada no fluxo diastólico mitral, com

relação E/A maior nos fetos com fluxo retrógrado pelo istmo aórtico. Isto pode indicar a presença de maior pressão atrial esquerda neste subgrupo.

Kiserud et al. (2004) estudaram o tamanho do forame oval em fetos com CIUR, baseado na hipótese que o forame oval é expandido para permitir maior fluxo de sangue oxigenado para o átrio esquerdo. A metodologia empregada foi a medida do forame oval pelo seu diâmetro transverso e não longitudinal, ou seja, pela máxima distância do septo atrial ao septum primum durante a sístole ventricular. Esta medida foi correlacionada com o diâmetro transverso do átrio direito estabelecendo a relação dos diâmetros transversos do forame oval/átrio direito, determinando assim o tamanho relativo do forame oval (Kiserud & Rasmussen, 2001). Em comparação aos fetos com crescimento normal, os com CIUR tinham átrio direito de tamanho normal, mas menor diâmetro transversal do forame oval em gestações com menos de 32 semanas, com tendência para menores diâmetros nos casos com mais severo aumento da impedância vascular placentária refletida pelo fluxo na artéria umbilical (maior índice de pulsatilidade e fluxo diastólico final reverso ou ausente). Os autores concluíram que, embora com crescimento cardíaco preservado (refletido pelo tamanho do átrio direito), fetos com CIUR antes de 32 semanas de gestação têm menor diâmetro transverso do forame oval, com maior efeito em casos com maior comprometimento hemodinâmico placentário, suportando a hipótese de que o shunt pelo forame oval é diminuído nesta situação. Makikallio et al. (2002) também demonstraram este achado.

O índice de excursão do "septum primum" parece depender do volume de sangue oriundo do ducto venoso e átrio direito (pré-carga) e da pressão atrial esquerda, a qual pode se encontrar aumentada na presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (Firpo & Zielinsky, 2003). Deste modo, Zielinsky et al. (2005) testaram a hipótese de que este índice está reduzido na

presença de comprometimento do relaxamento e da complacência ventricular esquerda, presente em fetos com CIUR devido à insuficiência placentária.

Esses autores encontraram redução do índice de deslocamento linear apenas em fetos com mais de trinta semanas de gestação, de maneira semelhante aos dados de estudo que avaliou este mesmo índice em fetos normais e de mães diabéticas (Firpo & Zielinsky, 2003).

Neste mesmo estudo observou-se uma correlação inversa significativa entre o índice de deslocamento do septum primum e o índice de resistência da artéria umbilical. Estes achados podem refletir a influência da insuficiência placentária representada pelo aumento do índice de resistência na função diastólica do ventrículo esquerdo e na pressão atrial esquerda. Desta forma, pode-se prever que quanto maior for o grau de insuficiência placentária menor será o índice de deslocamento do septum primum. Esta alteração funcional reflete modificações no processo de adaptação às condições intra-uterinas de hipóxia. Assim, os autores determinaram que a quantificação do deslocamento linear do septum primum é um parâmetro ecocardiográfico que pode ser útil na avaliação da repercussão funcional da restrição do crescimento fetal.

A velocidade do fluxo através das válvulas mitral e tricúspide não apresentou alteração significativa no CIUR, apesar das modificações encontradas na mobilidade do septum primum, o que está de acordo com estudos previamente realizados (Hatém et al., 2008). Estes dados reforçam a idéia que o índice de deslocamento do septum primum é um parâmetro mais sensível para a avaliação da função diastólica nestes fetos do que os fluxos atrioventriculares.

O Doppler tissular miocárdico (DTM) é uma técnica Doppler-ecocardiográfica que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e na diástole sem apresentar as

limitações do Doppler transvalvar mitral ou tricúspide com relação à frequência cardíaca elevada, sendo menos alterado por condições de pré e pós-carga (Garcia et al., 1998). Nos fetos, a análise da função diastólica implica no estudo dos dois ventrículos, sendo o Doppler tissular um excelente parâmetro de análise não-invasiva da função diastólica direita e esquerda. Harada et al. (1999) e Chang et al. (2005) demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional nas velocidades miocárdicas em fetos normais através do Doppler tissular. Tutschek et al. (2003) demonstraram que, com ajustes simples, os dados do DTM podem ser obtidos de maneira confiável na imensa maioria dos aparelhos de ultra-sonografia disponíveis nas unidades obstétricas. Hatém et al. (2008) demonstraram que fetos de mães diabéticas, independentemente da presença ou não de hipertrofia miocárdica, apresentam evidências ao DTM de alterações na função diastólica em relação a fetos de mães não diabéticas, mesmo sem evidências de alterações diastólicas ao estudo do Doppler pulsado convencional mitral e tricúspide.

Estes dados corroboram a idéia de que o DTM é um método mais sensível que o Doppler convencional do fluxo atrioventricular para o diagnóstico de disfunção diastólica fetal, já que muitos destes pacientes não apresentavam alterações no fluxo transmitral ou transtricuspídeo ao Doppler pulsado. O DTM é também “relativamente independente” das condições de pré e pós-carga, o que na complexa fisiologia cardiovascular fetal permite avaliações mais verdadeiras da função ventricular direita e esquerda na sua característica interdependência ao longo das diferentes etapas da gestação (Gardiner et al., 2006). Da mesma maneira e segundo comentário de Chang et al. (2005), a hipóxia fetal presente em várias condições patológicas freqüentemente determina disfunção diastólica fetal e a determinação pode ser um marcador precoce de hipóxia fetal. O DTM, sendo um método precoce na determinação de disfunção diastólica fetal, pode representar uma nova

possibilidade de avaliação do bem-estar fetal muito antes da evolução para deterioração hemodinâmica mais importante.

Neste contexto, o DTM pode ter papel na avaliação da avaliação cardíaca fetal em casos de CIUR. Considerando a importância da determinação objetiva do grau de sofrimento fetal através dos vários parâmetros Doppler-ecográficos já definidos e a utilidade destas informações na decisão do tempo de interrupção da gestação ou de instituição de terapêutica intra-uterina, o DTM pode ser outro método a ser considerado (Chan et al., 2005). A maior sensibilidade do método na detecção de alterações cardíacas diastólicas já foi demonstrada em várias situações clínicas. Não existem dados publicados sobre a utilização do DTM na situação de CIUR. Também não foi avaliada a situação de disfunção cardíaca diastólica possivelmente detectada pelo DTM na evolução temporal das alterações avaliadas pelos outros métodos nos casos de CIUR.

1.4 HIPÓTESE CONCEITUAL

Existem diferenças nos achados do Doppler tissular miocárdico de fetos com crescimento intra-uterino restrito presumidamente por disfunção placentária, em comparação com fetos de crescimento normal.

Estas diferenças representariam a presença de disfunção diastólica nesta população e poderiam ter correlação com o grau de resistência placentária.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar as diferenças dos dados obtidos pelo Doppler Tissular Miocárdico (DTM) na avaliação da função diastólica de fetos com crescimento intrauterino restrito (CIUR), em relação a fetos com crescimento não restrito.

2.2 Específicos

- a) Avaliar as possíveis diferenças nas velocidades das ondas obtidas pelo DTM de fetos com CIUR em comparação com fetos de crescimento normal, em gestantes hipertensas e não hipertensas.
- b) Avaliar a correlação entre as velocidades obtidas pelo DTM e as velocidades dos fluxos das válvulas mitral e tricúspide em fetos com CIUR.
- c) Avaliar a correlação entre as velocidades obtidas pelo DTM e os índices de resistência placentária em fetos com CIUR.
- d) Avaliar a correlação entre as velocidades obtidas pelo DTM e o índice de excursão do *septum primum* em fetos com CIUR.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo observacional transversal controlado, em que o fator em estudo é o crescimento intra-uterino restrito e o desfecho é o resultado da avaliação da função cardíaca diastólica pelo Doppler tissular miocárdico.

3.2 População

Pacientes em acompanhamento pré-natal no Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), tanto em nível ambulatorial como hospitalar e encaminhadas ao Serviço de Ecocardiografia Fetal do HUSM para avaliação, com idade gestacional a partir de 25 semanas, com feto único sem malformações associadas, não diabéticas e bem datadas. Entende-se como bem datadas aquelas que realizaram ultra-som de primeiro trimestre, com medidas do comprimento fetal.

3.3 Critérios de Exclusão

- presença de patologias maternas ou fetais como: diabetes mellitus, colagenoses, malformações cardíacas ou extra-cardíacas, hidropisia auto-imune, infecções e cromossomopatias. A presença de cromossomopatia foi avaliada pela análise do cariótipo, pela suspeita ao ser detectado aumento da translucência nucal entre a 10^a e 14^a semana, ou ainda pelo exame pós-natal;
- uso de droga ou tabagismo;
- gravidez múltipla;
- arritmia fetal;
- trabalho de parto em curso ou amniorrexe prematura;
- outras causas de CIUR que não a insuficiência placentária;
- exames em que não tenha sido possível obter imagens ecográficas de boa qualidade.

3.4 Logística e Técnica Ecocardiográfica

Pacientes em acompanhamento pré-natal no HUSM, tanto em nível ambulatorial como hospitalar eram encaminhadas para o Serviço de Ecocardiografia Fetal do HUSM para avaliação. Os pesquisadores colaboradores entrevistavam cada gestante e/ou responsável, quando eram fornecidas as informações sobre a pesquisa e, se obtido o termo de consentimento informado (anexo 1), a seguinte rotina era seguida:

a) preenchimento de questionário (anexo 2), onde constavam informações sobre dados pessoais, história obstétrica, dados sobre a gravidez atual, exame físico, o resultado do ultra-som obstétrico e da avaliação laboratorial;

b) realização do exame ecocardiográfico, com avaliação estrutural do coração conforme análise seqüencial, além da Doppler-fluxometria da artéria umbilical. Os exames ecocardiográficos eram completos, avaliando-se conforme análise seqüencial o situs atrial, posição do coração, drenagem venosa sistêmica e pulmonar, conexões atrioventriculares e ventrículo-arteriais, forame oval, arco aórtico, arco ductal e eventuais malformações.

c) decisão sobre a inclusão ou não da paciente no estudo, conforme os critérios estabelecidos.

d) exame ecocardiográfico específico para obtenção das curvas e índices de função diastólica (Doppler tissular miocárdico, índice de excursão do *septum primum* e fluxos das valvas atrioventriculares).

e) preenchimento do protocolo de pesquisa ecocardiográfico (anexo 3).

Os exames eram gravados em fita de vídeo ou em programa de captura para gravação em CD (Medware®, Brasília, Brasil).

A posição para os exames era de decúbito dorsal, com rotação para direita ou esquerda para facilitar a avaliação, conforme a necessidade.

As ecocardiografias fetais foram realizadas sempre pela mesma equipe técnica.

A duração média de cada exame foi de 1 hora.

Foram utilizados equipamentos de ultra-som capazes de produzir imagens de boa

resolução em modo M, bidimensional, Doppler pulsado e contínuo e mapeamento de fluxo em cores. Os aparelhos disponíveis foram os modelos Vivid 3 Expert e Vivid 7 (GE Medical Systems, General Eletrics Company, Fairfield, CT, USA) e Acuson Aspen (Siemens AG, Munich, Germany). Foram utilizados transdutores eletrônicos com imagem em segunda harmônica com frequências de 1,7 a 5 mHz.

A avaliação dos índices e medidas de função diastólica foram realizadas estando o feto em apnéia. Foram coletados dados relativos às seguintes variáveis:

- **Fluxo das válvulas mitral e tricúspide:** medida das velocidades das ondas E e A, relação das velocidades E/A;
- **Doppler tissular miocárdico mitral, tricúspide e do septo interventricular:** medida das velocidades das ondas E', A', S e relação E'/A'.
- **Índice de excursão do *septum primum*.**

A análise dos **fluxos através das válvulas mitral e tricúspide** foi executada utilizando-se o Doppler pulsado e o mapeamento do fluxo em cores. As curvas de velocidade dos fluxos mitral e tricúspide foram obtidas a partir da imagem apical de quatro câmaras, posicionando-se a amostra-volume imediatamente distal ao ponto de coaptação dos folhetos. O traçado do Doppler foi considerado adequado quando o ângulo entre o feixe de ultra-som e a direção do fluxo não ultrapassasse 20°. Foram registradas as velocidades máximas da onda E e da onda A, em três batimentos consecutivos. A média obtida de cada variável foi utilizada para calcular a relação E/A.

O **Doppler tissular miocárdico** foi avaliado pelo Doppler espectral pulsado, com ajustes para priorizar sinais de baixa amplitude e com amostra colocada nos segmentos

miocárdicos basais em três posições: anel mitral posterior (posição do ventrículo esquerdo - VE), anel mitral anterior (posição do septo interventricular - SIV) e anel tricúspide lateral (posição do ventrículo direito - VD). O registro espectral do Doppler tissular compreende três ondas de velocidades miocárdicas: uma velocidade sistólica (onda S) e dois sinais distintos que representam a diástole inicial (onda E') e a diástole final ou onda atriogênica (A'). Foi considerada a média de 3 ondas consecutivas. Foi calculada a relação da média das ondas E' e A' (relação E'/A'), além da onda de influxo mitral E e tissular do anel mitral anterior (relação E/E' mitral lateral). Também foi avaliada a relação da onda de influxo tricúspide E e tissular do anel tricúspide (E/E' tricúspide).

Para a obtenção das medidas do **índice de excursão do septum primum** foi utilizada a imagem de quatro câmaras no sentido longitudinal, com aproximação em *zoom*. O índice foi calculado a partir da relação entre:

A: medida da máxima excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo durante a diástole;

B: máximo diâmetro diastólico do átrio esquerdo.

Os valores da relação **A/B** foram expressos em centímetros. Foram feitas três medidas consecutivas e utilizado o valor médio.

Foram obtidas as **curvas de fluxo em alça livre de artéria e veia umbilical** e registradas as velocidades máxima sistólica (S) e mínima diastólica (D), para cálculo do índice de resistência, assim como observação da presença de pulsatilidade venosa umbilical. Quando a velocidade diastólica fosse igual ou menor que zero, era utilizado medida descritiva (presença de “diástole zero” ou componente reverso).

As medidas para avaliação do peso fetal (medida da circunferência abdominal e da relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal) constavam do exame de ultra-som obstétrico realizado no Serviço de Ecografia Obstétrica do HUSM.

3.5 Definição da amostra

Após a realização dos exames, os dados das pacientes eram avaliados e a população foi dividida em 3 (três) grupos para fins de análise e comparação dos resultados:

- **Grupo 1:** fetos com medidas de peso fetal abaixo do percentil 10 e/ou relação comprimento do fêmur/circunferência abdominal maior que 23,5, que apresentavam alterações na curva de fluxo da artéria umbilical indicativas de insuficiência placentária (aumento do índice de resistência, diástole zero ou inversa). O baixo peso era confirmado após o nascimento.

- **Grupo 2:** fetos com peso adequado para a idade gestacional, de mães portadoras de hipertensão arterial sistêmica.

- **Grupo 3:** fetos com crescimento adequado para a idade gestacional, de mães com gestações consideradas normais.

3.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados com o auxílio de programa estatístico SPSS[®] versão 11.5. As análises quantitativas foram descritas através da média e desvio padrão. Inferiu-se que os dados apresentavam distribuição simétrica quando o desvio padrão era menor que a metade da média (Altman, 1991). A análise da variância (ANOVA) foi utilizada na avaliação global das médias de cada variável. Nas variáveis onde houve heterogeneidade de variância, ou seja,

ruptura de pressupostos para aplicação da ANOVA, aplicou-se ANOVA *on Ranks* para análise do nível de significância (Montgomery, 1984). O teste de Tukey foi utilizado na avaliação individual de cada grupo quando diferenças significativas foram demonstradas, tanto para ANOVA quanto para ANOVA *on Ranks*. Para as medidas qualitativas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado para as frequências observadas.

O teste de Pearson foi utilizado para os estudos de correlação entre as variáveis.

O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Para testar a variação intraobservador, 2 (dois) fetos do grupo 1 e 6 (seis) do grupo 3 foram selecionados aleatoriamente para obtenção das medidas duas vezes e cálculo dos coeficientes de correlação das medidas intraclasse. A variação interobservador foi avaliada pela seleção de outros 10 sujeitos (dois fetos do grupo 1, três do grupo 2 e cinco do grupo 3) que foram examinados por diferentes pesquisadores (AAN e RC) no mesmo dia do exame mas não conhecedores da outra avaliação. Foram calculados os coeficientes de correlação das medidas intraclasses.

3.7 Considerações Éticas

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, sob o protocolo de número 583/06, e está de acordo com as resoluções 10-196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A pesquisa foi considerada de mínimo risco, já que o ecocardiograma fetal não é um exame invasivo, nem prejudicial para o feto e a gestante.

As gestantes foram informadas e orientadas, conforme termo de consentimento, que se

baseou na confidencialidade das informações coletadas.

As gestantes cujos exames demonstraram alterações cardíacas fetais foram orientadas para que retornassem para reavaliação fetal ou com o recém-nascido, conforme o caso, para posterior avaliação clínica e ecocardiográfica, segundo rotinas multidisciplinares envolvendo os Serviços no HUSM (Cardiologia, Pediatria e Puericultura, Ginecologia e Obstetrícia e Psicologia).

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abuhamad A. Color and pulsed Doppler in fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:1-9.
2. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
3. Al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 697-704.
4. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004, 25:223-233.
5. Altman DG. IN: *Practical Statistics for Medical Research*. 1991. 1a edição. Chapman & Hall/CRC. Pg 36.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG practice bulletin nº 12. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
7. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-mortem fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 77:370-374.
8. Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990; 18:165-172.

9. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol* 2008; 32:172-177.
10. Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* 2008;32:190-193.
11. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(5):387-394.
12. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Méd* 1999;31(supl):3-6.
13. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):270-283.
14. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome – the “heart-sparing effect”. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:162-72.
15. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:115-120.
16. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:119-125.
17. Bonin P, Fouron J-C, Teyssier G, Sonesson SE, Skoll A. Quantitative assesment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow. *Circulation* 1993;88:216-22.

18. Chaddha V, Whittle WM, Kingdom JCP. Improving the diagnosis and management of fetal growth restriction: the rationale for a placenta clinic. *Fetal Matern Med Rev* 2004;15 (3):205-230.
19. Chan FY, Pun TC, Lam P, Lee GP, Lam YH. Fetal cerebral Doppler studies as a predictor of perinatal outcome and subsequent neurologic handicap. *Obstet Gynecol* 1996;87:981-8.
20. Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J* 2005;150:750-755).
21. Chaoui R. Fetal Echocardiography: state of the art of the state of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:277-284.
22. Coll O, Puerto B, Gratacós E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1): 41–47.
23. Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Curr Pharm Des.* 2005;11(6):699-710.
24. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacos E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 41–47.
25. Dincer I, Kumbasar D, Nerqisoqlu G, Atmaca Y, Kutlay S, Akyurek O, Sayin T, Erol C, Oral D. Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue

- imaging: effects of preload and place of measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(3):155-160.
26. Drikovic N, Wisenbaugh T, Nissen SE et al. Sensibility and specificity of transmitral flow velocity measurements in detecting impaired left ventricular compliance. *Circulation* 1986;74(suppl.II)46.
27. Evans MI et al. Classification of intrauterine growth retardation. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. London: Parthenon Publishing, 2000. Chap 110 p 1162-1170.
28. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:159-163.
29. Firpo C, Zielinsky P. Behavior of septum primum mobility in third-trimester fetuses with myocardial hypertrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:445-50.
30. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998; 8:67-70.
31. Fouron J-C, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obst Gynecol* 2005;192:497-503.
32. Fouron J-C, Skoll A, Sonesson S-E et al. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1102-7.

33. Fouron J-C, Zarelli M, Drblik MA, Lessard M. Flow velocity profile of the fetal aortic isthmus through normal gestation. *Am J Cardiol* 1994;74:483-486.
34. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S99-S107.
35. Gallan HE, Ferrazi E, Hobbins JC. Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. *Prenat Diagn* 2002;22(4):331-7.
36. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875.
37. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, Henein M. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2006;113(1):39-47. Grant DA. Ventricular constraint in the fetus and newborn. *Can J Cardiol* 1999, 15:95-104.
39. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535-540.
40. Harada K, Rice M, Shiota T, Ishii M, McDonald R, Reller M, Sahn D. Gestation age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol* 1997;79:173-177.
41. Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD, Sahn DJ. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. *Am J Cardiol* 1997; 79:442-446.

42. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999;71:227-234.
43. Hatém MA, Zielinsky P, Hatém DM, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young* 2008;18(3):297-302.
- Hecher K, Campbell S et al. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995;91:129-138.
45. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:161-165.
46. Illanes S, Soothill, PW. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(5):395-401.
47. Kiserud T, Chedid G, Rasmussen S. Foramen ovale changes in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 141-146.
48. Kiserud T, Rasmussen S. Ultrasound assessment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:119-24.
49. Kiserud T. Fetal venous circulation – an update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000; 28:90-6.
50. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1534-42.

51. Lang U, Baker RS, Braems G, Zygmunt M, Kunzel W, Clark KE. Uterine blood flow – a determinant of fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S55-S61.
52. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges of Doppler-assesed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility índices in normal human fetuses. *Prenat Diagn* 2002;22:786-791.
53. Lissauskas J, Singn J, Courtais A. The relation of the peak mitral annulus velocity ratio to diastolic function. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:499-507.
54. Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Cheng CP. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998; 21:5-9.
55. Mahoney L. Calcium homeostasis and control of contratility in the developing heart. *Semin Perinatol* 1996, 20:510-519.
56. Makikallio K. Placental Insufficiency and Fetal Heart: Doppler Ultrasonographic and Biochemical Markers of Fetal Cardiac Dysfunction. Academic Dissertation. Faculty of Medicine, University of Oulu, 2002.
57. Makikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:351-357.
58. Makikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:147-152.

59. Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:726-31.
60. Maning FA, Hohler C. Intrauterine growth retardation. Diagnosis, prognostic and management based on ultrasound methods. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*. New York: Prentice-Hall International Inc.; 2001.
61. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1262-1270.
62. Mari G, Moise K, Deter RL, Kirshon B, Carpenter RJ Jr, Huhta JC. Doppler assessment of the pulsatility index and the cerebral circulation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:670-98.
63. Mattos SS. Avaliação funcional do coração fetal. In: Mattos SS. *O Coração Fetal*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.p.135-53.
64. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):214-218.
65. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):228-235.
66. Maulik D, Evans JF, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin Obst Gynecol* 2006; 49(2):219-227.
67. Meher S, Neilson J. Hypertension in pregnancy. *Practitioner* 2004;248(1663):720-24.

68. Michelfelder EC. Doppler echocardiographic characterization of the fetus in distress. *Prog Pediatr Cardiol* 2006;22:31-39. Miyague NI., Ghidini A., Miyague LL. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 72-75.
70. Miyague NI, Ghidini A, Fromberg R, Miyague LL. Alterations in ventricular filling in small-for-gestational-age fetuses. *Fetal Diagn Ther* 1997;12(6):332-5.
71. Montgomery DC: Design and Analysis of Experiments. Second Edition. John Wiley & Sons.:1984; 117-118.
72. Mori A, Trudinger B, Mori R, Reed V, Takeda Y. The fetal central venous pressure waveform in normal pregnancy and in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:51-7.
73. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi, WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
74. Neerhof MG, Thaete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin Perinatol* 2008; 32: 201-205.
75. Nicolaides KH, Snidjers RJM, Noble P. Cordocentesis in the study of growth retarded fetuses. In: Divon MY. *Abnormal Fetal Growth*. New York: Elsevier; 1991:163-177.
76. Nishimura RA, Abel MD, Hatla LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler Echocardiography. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.

77. Oh J, Seward JB, Tajik AJ. Assesment of Diastolic Function. In: Ho J, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual. Third edition. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 2006:120-142.
78. Oh JK, Appleton CP, Hattle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik JA. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997, 10(3):246-270.
79. Omnem SR, Nischmura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
80. Omnem SR. Echocardiographic assessment of diastolic function. *Current Opinion in Cardiology* 2001;16:240-45.
81. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obst Gynecol* 2006; 49(2):295-307.
82. Paciolo G, Paladini D, Pisacane C, Palmieri S, Russo MG, Calabro R. Role of changing loading conditions on atrioventricular flow velocity patterns in normal human fetuses. *Am J Cardiol* 1994; 73:991-993.
83. Papageorghiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(6):584-590.
84. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol* 2008; 32:140-147.

85. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta J. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068-73.
86. Redman CW, Sargent IL. Recent advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308(5728):1592-4.
87. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppelp echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cariol* 1986; 8:391-5.
88. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3):490-496.
89. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:65-9.
90. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic evaluation of the time to peak velocity in the aorta and pulmonary artery of small for gestacional age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:603-7.
91. Rizzo G, Capponi A, Pietropolli A, Cacciatore C, Arduini D, Romanini C. Cardiac and extracardiac flows preceding fetal intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:139-42.
92. Rizzo G, Luciano R, Arduini D, Rizzo C, Tortorolo C, Romanini C, Mancuso S. Prenatal cerebral Doppler ultrasonography and neonatal neurological outcome. *J Ultrasound Med* 1989; 8:237-240.

93. Rizzo G., Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 876-882.
94. Rizzo G., Pietropolli A., Capponi A., Cacciatore C., Bufalino L., Arduini D., Romanini C. Echocardiographic studies of the fetal heart. *J Perinat Med* 1994; Suppl. 1: 46-50.
95. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pré-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175(2):189-202.
96. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008;32:219-224.
97. Ruskamp J, Fouron, J-C, Gosselin J, Raboisson, M.-J, Infante-Rivard, C, Proulx, F. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21 (5): 441–444.
98. Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol* 2004;25:201-209.
99. Scharf A, Seppelt M, Sohn C. Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S119-S126.
100. Scheid M. Comportamento do fluxo pelo forame oval em fetos de mães diabéticas com hipertrofia ventricular. Dissertação de Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.
101. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:419-422.
102. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.

103. Silverman HS, Ninomiya M, Blank G, Hano O, Miyata H. A cellular mechanism for impaired posthypoxia relaxation in isolated cardiac myocytes. Altered myofilament relaxation kinetics at reoxygenation. *Circ Res* 1991; 69: 196-208.
104. Sklansky M. Advances in fetal cardiac imaging. *Pediatr Cardiol* 2004;25:307–321.
105. Sohn DW et al. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-8.
106. Sohn DW et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-31.
107. Sonesson SE, Fouron JC. Doppler velocimetry of the aortic isthmus in human fetuses with abnormal velocity profiles in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:107-11.
108. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J* 1987; 294:1051-1053.
109. Tatani SB. Ecocardiografia fetal. Apresentando o método. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(3):197-201.
110. Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schröder. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 11:6, 426-31.

111. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Blyakhman F, Wladimiroff JW. Cardiac ventricular performance in the appropriate-for-gestational age and small-for-gestational age fetus: relation to regional cardiac non-uniformity and peripheral resistance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:35-41.
112. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:33-8.
113. Tsyvian P, Malkin K, Wladimiroff JW. Assessment of fetal left cardiac isovolumic relaxation time in appropriate and small for gestational age fetuses. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21: 739-43.
114. Tyson RW, Staat BC. The intrauterine growth-restricted fetus and placenta evaluation. *Semin Perinatol* 2008; 32:166-171.
115. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, Wood D, Tian Z-Y, Schmitt K, Huhta JC. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994; 153:151-154.
116. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:194-200.
117. Tutschek B, Zimmermann T, Buck T, Bender HG. Fetal tissue Doppler Echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assesment of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:26-32.

118. Urban G, Vergani P, Ghidini A, Tortoli P, Ricci S, Patrizio P, Paidas MJ. State of the art: non-invasive ultrasound assessment of the uteroplacental circulation. *Semin Perinatol* 2008; 31: 232-239.
119. Van Eyck J, Stewart PA, Wladimiroff JW. Human fetal foramen ovale velocity waveforms relative to behavioral states in normal term pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1990; 163:1239-42.
120. Van Splunder IP, Wladimiroff JW. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:411-415.
121. Vick GW III. Defects of the atrial septum including atrioventricular septal defects. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2 nd Edition. Baltimore, USA: Ed. Williams & Wilkins; 1998 p.1141-79.
122. Wijnberger LDE, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GHA. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:584-589.
123. World Health Organization. The incidence of low birth weight: A critical review of available information. *World Health Statist Quart* 1980; 33:197-224.
124. Zielinsky P, Costa MAT, Beltrame PA et al. Dinâmica do septum primum em fetos com crescimento intra-uterino restrito. Resumo de tema livre do XVII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2005;2:84.

125. Zielinsky P, Firpo C. Abordagem ecocardiográfica da função diastólica fetal: novos conceitos. *Rev Bras Ecocard* 2002;3:52-60.
126. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, Piccoli AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J and Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 31-36.
127. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica JL, Satler F, Nicoloso LH, Luchese S, Marcantonio S, Scheid M, Hatém D. Pulmonary vein pulsatility in fetuses: dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation* 2003;11;108(19):2377-2380.
128. Zielinsky P. O feto e a hermenêutica da diástole. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(6):640-3.

5 ARTIGOS –

**5.1 DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA EM FETOS COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO.**

**5.2 VELOCIDADES MIOCÁRDICAS, DINÂMICA DO *SEPTUM PRIMUM* E
RESISTÊNCIA PLACENTÁRIA EM FETOS COM CRESCIMENTO RESTRITO.**

**5.3 MYOCARDIAL TISSUE DOPPLER IN THE ASSESSMENT OF DIASTOLIC
FUNCTION IN THE GROWTH RESTRICTED FETUS.**

**5.1 DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA EM FETOS COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO
RESTRITO.**

ARTIGO

**DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA EM FETOS COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO.**

Alexandre Antonio Naujorks, Paulo Zielinsky, Paulo Afonso Beltrame, Rômulo Castagna.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Hospital Universitário de Santa Maria – RS.

Palavras-chave: Doppler tissular miocárdico; função cardíaca fetal; disfunção diastólica; crescimento intra-uterino restrito; insuficiência placentária.

Endereço:

Prof. Paulo Zielinsky – Unidade de Pesquisa

Av. Princesa Isabel, 370 Santana Porto Alegre, RS, Brasil

CEP: 90.620—01

Fone/Fax.: 55-51-32192802

e-mail: zielinsky.pesquisa@cardiologia.org.br / alexandre.cardio@gmail.com

RESUMO

No complexo de alterações cardíacas em fetos com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), ocorre disfunção diastólica precocemente. O Doppler tissular miocárdico (DTM) é uma técnica que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e diástole.

Objetivo: avaliar a utilização do DTM na avaliação da função cardíaca diastólica em fetos com CIUR.

Métodos: amostra de 14 fetos com CIUR (grupo 1), 13 fetos com peso adequado para a idade gestacional (AIG) de mães hipertensas (grupo 2) e de 29 fetos AIG de mães sadias (grupo 3). Foram excluídos casos com outras patologias além de CIUR e hipertensão arterial materna. O DTM foi avaliado pelo Doppler pulsado com a amostra colocada nos segmentos miocárdicos basais na parede lateral do ventrículo esquerdo (VE), no septo interventricular (SIV) e na parede livre do ventrículo direito (VD), sendo calculadas as relações E'/A' . A avaliação dos fluxos mitral e tricúspide foi realizada pelo método Doppler convencional.

Resultados: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a relação E'/A' na posição do SIV ($p < 0,001$) e VE ($p = 0,009$), com média significativamente maior no grupo 1 (SIV: $0,92 \pm 0,28$; VE: $0,85 \pm 0,19$) que nos grupos 2 (SIV: $0,62 \pm 0,09$; VE: $0,68 \pm 0,14$) e 3 (SIV: $0,71 \pm 0,14$; VE: $0,69 \pm 0,15$). Na posição do VD, não houve diferença estatisticamente significativa para a relação E'/A' ($p = 0,2$), embora a média do grupo 1 ($0,86 \pm 0,31$) tenha sido maior que nos grupos 2 ($0,68 \pm 0,1$) e 3 ($0,66 \pm 0,09$). Não houve diferença entre os grupos na avaliação das velocidades e relações dos fluxos mitral e tricúspide.

Conclusões: ao DTM, a relação entre as velocidades miocárdicas é maior em fetos com CIUR do que em fetos com crescimento normal de mães normotensas e hipertensas. O DTM pode ser mais sensível que o Doppler valvar mitral e tricúspide para detecção de disfunção cardíaca diastólica em fetos com CIUR.

ABSTRACT

Myocardial Tissue Doppler (MTD) is a technique that allows measurements of myocardial velocities in systole and diastole.

Objective - This study deals with the use of MTD in the assessment of cardiac diastolic function in growth-restricted fetuses with placental insufficiency.

Methods - Sample was made up by 14 growth-restricted fetuses (group 1), 13 fetuses with weight appropriate for gestational age from hypertensive mothers (group 2), and 29 fetuses with weight appropriate for gestational age from healthy mothers (group 3). Patients with other diseases were excluded. MTD was assessed by pulsed Doppler with the sample placed in the basal segment of the left ventricular side wall (LV), the interventricular septum (IVS), and the right ventricular free wall (RV). E'/A' ratios were calculated in each location. Mitral and tricuspid flows were assessed by conventional pulsed Doppler.

Results – Groups were different for E'/A' in the SIV ($p < 0.001$) and LV ($p = 0.009$), with a higher mean in the group 1 (IVS: 0.92 ± 0.28 ; LV: 0.85 ± 0.19) than in groups 2 (IVS: 0.62 ± 0.09 ; LV: 0.68 ± 0.14) and 3 (IVS: 0.71 ± 0.14 ; LV: 0.69 ± 0.15). In the RV position, there was no statistically significant difference in the E'/A' ratio ($p = 0.2$). No differences were observed for mitral and tricuspid flows velocities and ratios.

Conclusions - Ratio between early and late diastolic myocardial velocities is higher in GRF than AGA using MTD, regardless of the presence of maternal hypertension. MTD may be a more sensitive tool than atrioventricular Doppler for the detection of ventricular diastolic dysfunction in intrauterine growth restriction.

INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, a análise da função cardíaca diastólica na vida fetal teve grande avanço a partir do entendimento de seus determinantes e do estudo de modelos patológicos, como o diabetes materno e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR). Assim, vários trabalhos têm sido conduzidos para demonstrar as mudanças evolutivas fisiológicas na função cardíaca fetal ⁽¹⁾, bem como aquelas decorrentes de patologias próprias da gravidez ^(2,3,4).

A disfunção do fluxo placentário com aumento da resistência é importante causa de CIUR ^(5,6), que se relaciona com acidose e hipoxia, prematuridade e morte fetal ⁽⁷⁾. No complexo de alterações cardíacas fetais, ocorre disfunção diastólica precocemente, possível de ser avaliada por critérios já estabelecidos, como a avaliação dos fluxos mitral e tricúspide ^(8,9) e o índice de excursão do *septum primum* ⁽¹⁰⁾

O Doppler tissular miocárdico (DTM) é uma técnica que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e diástole, com menores limitações que o Doppler transvalvar mitral ou tricúspide em relação a frequência cardíaca elevada e condições de pré e pós-carga ^(11,12). Harada et al ⁽¹³⁾ demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional nas velocidades miocárdicas em fetos normais através do DTM. Hatém et al ⁽¹⁴⁾ demonstraram que fetos de mães diabéticas, independentemente da presença ou não de hipertrofia miocárdica, apresentam evidências ao DTM de alterações na função diastólica em relação a fetos de mães não diabéticas, mesmo sem alterações ao Doppler pulsado convencional mitral e tricúspide. Estes dados corroboram a idéia de que o

DTM é um método mais sensível que o Doppler convencional do fluxo atrioventricular para o diagnóstico de disfunção diastólica fetal.

Neste contexto, o DTM pode ter papel na avaliação da avaliação cardíaca fetal em casos de CIUR. Assim, o presente estudo objetivou avaliar a utilização do DTM na análise da função cardíaca diastólica em fetos com CIUR a partir de 25 semanas de idade gestacional (IG).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal. Foram estudados fetos de gestantes a partir de 25 semanas de gestação até o termo, encaminhadas para a realização de ecocardiografia fetal no Hospital Universitário de Santa Maria (Santa Maria – RS) em dois períodos: de abril de 2002 a dezembro de 2003 e de junho a novembro de 2006.

A amostra foi constituída por 56 fetos de gestantes divididas em três grupos. O Grupo 1 foi composto de 14 fetos com RCIU, o Grupo 2 de 13 fetos com peso adequado para a idade gestacional (AIG) de mães hipertensas, e o Grupo 3 de 29 fetos com peso AIG de mães saudáveis. Foram excluídos fetos portadores de malformações congênitas ou arritmias cardíacas, mães usuárias de drogas, tabagistas e com patologias sistêmicas, exceto a hipertensão arterial de mães não toxêmicas.

Previamente, todos os fetos tiveram a idade gestacional determinada por ecografia de primeiro trimestre, anterior a 16 semanas de IG. A partir de 25 semanas, os fetos foram

avaliados por ultra-sonografia morfológica do Serviço de Ecografia Obstétrica do HUSM, onde foram analisadas as medidas de circunferência abdominal, comprimento do fêmur, peso estimado (fórmula de Hadlock ⁽¹⁵⁾), espessura da placenta, volume de líquido amniótico e as medidas de velocidade de fluxo da artéria umbilical, da artéria cerebral média e das artérias uterinas, a partir destas definindo a possível presença de insuficiência placentária ⁽¹⁶⁾. Considerou-se o feto com CIUR aquele com peso abaixo do décimo percentil 10 para a idade gestacional ^(17,18).

Os exames ecocardiográficos fetais foram realizados com equipamentos ultra-sonográficos modelos Vivid 3 Expert e Vivid 7 (GE Medical Systems, General Eletrics Company, Fairfield, CT, USA) e Acuson Aspen (Siemens AG, Munich, Germany). Foram utilizados transdutores eletrônicos com imagem fundamental e em segunda harmônica com frequências de 1,7 a 5 mHz.

A análise dos fluxos foi realizada com Doppler pulsado e mapeamento do fluxo em cores. As curvas de velocidade do fluxo através das válvulas atrioventriculares foram obtidas através da imagem apical de quatro câmaras, tendo sido registradas médias de três medidas das velocidades máximas da onda E e da onda A. A relação E/A foi calculada a partir da média obtida de cada variável.

O DTM foi avaliado pelo Doppler pulsado com amostra colocada nos segmentos miocárdicos basais em três posições (figura 1): parede lateral do ventrículo esquerdo (VE), septo interventricular (SIV) e parede livre do ventrículo direito (VD) ⁽¹³⁾. Foram registrados os valores médios das ondas da diástole inicial (onda E ') e da diástole final ou onda

atriogênica (A'). Foi calculada a média da relação E'/A' em cada posição. Também foi calculada a relação das ondas E de influxo mitral e tricúspide e tissulares E' da parede lateral do VE e parede livre do VD (relações E/E').

As velocidades eram medidas durante períodos de apnéia fetal.

As curvas de velocidade de fluxo de artéria umbilical foram estudadas através do registro das velocidades sistólica máxima e diastólica mínima em alça livre. O índice de resistência de artéria umbilical (IRAU) foi calculado a partir desta relação.

As gestantes assinaram um termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

Os dados foram analisados com o auxílio de programa estatístico SPSS[®] versão 11.5. As análises quantitativas foram descritas através da média e desvio padrão. Inferiu-se que os dados apresentavam distribuição simétrica quando o desvio padrão era menor que a metade da média ⁽¹⁹⁾. A análise da variância (ANOVA) foi utilizada na avaliação global das médias de cada variável. Nas variáveis onde houve heterogeneidade de variância, ou seja, ruptura de pressupostos para aplicação da ANOVA, aplicou-se ANOVA *on Ranks* para análise do nível de significância ⁽²⁰⁾. O teste de Tukey foi utilizado na avaliação individual de cada grupo quando diferenças significativas foram demonstradas, tanto para ANOVA quanto para ANOVA *on Ranks*. Para as medidas qualitativas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado para as frequências observadas. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Para testar a variação intraobservador, 2 (dois) fetos do grupo 1 e 6 (seis) do grupo 3 foram selecionados aleatoriamente para obtenção das medidas duas vezes e cálculo dos coeficientes de correlação das medidas intraclasse. A variação interobservador foi avaliada pela seleção de outros 10 sujeitos (dois fetos do grupo 1, três do grupo 2 e cinco do grupo 3,) que foram examinados por diferentes pesquisadores (AAN e RC) no mesmo dia do exame mas não conhecedores da outra avaliação. Foram calculados os coeficientes de correlação das medidas intraclasses.

Os examinadores tinham conhecimento prévio dos grupos (estudo não cego).

RESULTADOS

Idade gestacional e dados maternos

A tabela 1 mostra os dados maternos em cada grupo.

A idade gestacional na época da avaliação ecocardiográfica foi em média $32 \pm 3,1$ semanas, não havendo diferença entre as médias dos grupos ($p=0,96$). Os grupos foram semelhantes em relação às características maternas de idade ($p=0,49$), índice de massa corporal materna ($p=0,14$) e hematócrito ($p=0,26$). No grupo 3 houve percentual significativamente maior de primíparas (62,1%, $p = 0,01$). O percentual de abortamentos prévios foi maior no grupo HAS (23,1%), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,07$).

O índice de resistência na artéria umbilical (IRAU) foi significativamente maior nos grupos 1 e 2, sendo em média de $0,72 \pm 0,16$ no grupo 1, $0,69 \pm 0,11$ no grupo 2 e $0,59 \pm 0,06$ no grupo 3 ($p = 0,001$).

Avaliação da função diastólica

Em relação à avaliação pelo Doppler transvalvar mitral e tricúspide, as médias dos grupos são demonstradas na tabela 2.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os valores da relação E/A do fluxo mitral ($p = 0,63$) e da relação E/A tricúspide ($p = 0,75$). Os valores

absolutos das velocidades E e A nas posições mitral e tricúspide também foram semelhantes entre os grupos.

A tabela 3 mostra os valores das médias das velocidades ao DTM nas 3 posições avaliadas e as respectivas médias de relações E'/A'. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a relação E'/A' na posição do SIV ($p < 0,001$) e VE ($p = 0,009$), com média significativamente maior no grupo 1 (SIV: $0,92 \pm 0,28$; VE: $0,85 \pm 0,19$) que nos grupos 2 (SIV: $0,62 \pm 0,09$; VE: $0,68 \pm 0,14$) e 3 (SIV: $0,71 \pm 0,14$; VE: $0,69 \pm 0,15$). Na posição do VD, não houve diferença estatisticamente significativa para a relação E'/A' ($p = 0,2$), embora a média do grupo 1 ($0,86 \pm 0,31$) tenha sido maior que nos grupos 2 ($0,68 \pm 0,1$) e 3 ($0,66 \pm 0,09$).

A figura 2 mostra as medianas da relação E'/A' (*box plot*) em cada grupo.

Os valores absolutos das velocidades das ondas E' avaliadas foram significativamente diferentes entre os grupos 2 e 3 nas posições do SIV ($p = 0,02$) e do VE ($p = 0,004$), sendo maiores no grupo 2. Já os valores das velocidades das ondas A' foram significativamente maiores no grupo 2 em relação aos outros na posição do SIV ($p = 0,001$). Não houve diferença entre os grupos nas velocidades absolutas das ondas E' e A' na posição do VD.

A análise da relação entre as ondas E mitral e a onda E' do DTM na parede lateral do VE (E/E') demonstrou diferença estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,02$), sendo maior no grupo 3 em relação aos demais (tabela 4). Já a relação E/E' do Doppler tricúspide e da onda E' no VD não tiveram diferença significativa entre os grupos ($p = 0,19$).

Os coeficientes de correlação intraclasse para determinação da variação intraobservador para as medidas das relações E/A e E'/A' foram, respectivamente, de 0,90 e 0,94. A variação interobservador teve coeficientes de correlação de 0,93 e 0,95 para as mesmas variáveis.

DISCUSSÃO

Estudamos a aplicação do método do DTM na quantificação das velocidades de excursão miocárdica basal em fetos com CIUR e em fetos com crescimento normal, de mães hipertensas ou não. Observamos que a média da relação E'/A' foi maior no septo interventricular e parede lateral do ventrículo esquerdo no grupo de fetos com CIUR em relação aos fetos com crescimento adequado.

Optou-se por determinar a idade gestacional em toda a amostra por ecografia de primeiro trimestre, já que este método é considerado mais acurado que a data da última menstruação materna⁽¹⁷⁾. Embora limitando o número da amostra, a idade gestacional “bem datada” utilizada na determinação do percentil do peso fetal a partir da 25^a semana garante adequada seleção dos casos de CIUR, diminuindo este possível viés de seleção. Da mesma maneira, a exclusão dos casos onde outras patologias maternas ou fetais pudessem estar relacionadas ao diagnóstico também limitou o tamanho amostral. Contudo, optamos por estudar uma amostra altamente específica em relação ao diagnóstico de CIUR por insuficiência placentária. O uso do percentil 10 para o diagnóstico de CIUR é utilizado na maioria dos estudos nesta população e recomendado pela Organização Mundial da Saúde⁽²¹⁾.

O índice de resistência do fluxo em artéria umbilical (IRAU) não foi diferente nos casos de CIUR e nos de fetos com crescimento normal de mães hipertensas. Em ambos os grupos, houve significativa elevação do IRAU em relação ao fetos de mães não hipertensas. Tal achado está de acordo com outros autores^(22,23,24), que descrevem a possibilidade de

ocorrer hipertensão e/ou pré-eclâmpsia materna independentemente da ocorrência de CIUR. Contudo, a alta resistência do leito vascular placentário é comum a estas condições ⁽²²⁾.

A avaliação da função diastólica fetal primariamente era realizada através do estudo dos fluxos mitral e tricúspide ⁽²⁵⁾, sendo considerado normal uma velocidade diastólica mais elevada na fase de contração atrial (onda A) do que no início da diástole (onda E). O comportamento das ondas E e A é variável ao longo da gestação, mas a relação E/A mantém-se menor do que 1 durante toda a vida fetal ^(25,26). Contudo, Hatém e colaboradores ⁽¹⁴⁾ demonstraram, em fetos de mães diabéticas, que a relação E/A do fluxo das válvulas atrioventriculares pode não se alterar em muitos casos de disfunção diastólica diagnosticada pelo DTM. Nosso estudo também demonstrou que as relações E/A mitral e tricúspide foram normais no grupo 1 (CIUR), mas a média da relação E'/A' foi maior em relação aos outros grupos e maior que 0,8 em todas as posições cardíacas avaliadas, embora na parede basal do ventrículo direito esta diferença não tenha sido demonstrada estatisticamente.

A análise da relação entre as ondas E mitral e a onda E' do DTM na parede lateral do VE (E/E') foi significativamente menor nos fetos com CIUR e naqueles com peso AIG de mães hipertensas. Esta variável pode ter correlação (negativa) com maiores índices de resistência placentária, comum a ambos os grupos no nosso estudo. Já no VD não houve diferença entre os grupos.

O DTM é uma técnica Doppler-ecocardiográfica que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e diástole com menos limitações frente à frequência cardíaca elevada e condições de pré e pós-carga ⁽¹¹⁾. Nos fetos, a análise da função diastólica implica no estudo dos dois ventrículos, sendo o Doppler tissular um excelente

parâmetro de análise não-invasiva da função diastólica direita e esquerda. Harada et al ⁽¹³⁾ demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional. Mais recentemente, Gardiner et al ⁽²⁷⁾ estudaram, além do DTM em fetos normais, as velocidades de excursão longitudinal miocárdica, encontrando correlação quase linear destes parâmetros com o avanço da idade gestacional e maturação miocárdica fetal em ambos os ventrículos e independentemente das condições de carga.

Considerando a importância da determinação objetiva do grau de sofrimento fetal através dos vários parâmetros Doppler-ecográficos já definidos ⁽²⁸⁾ e a utilidade destas informações na decisão do tempo de interrupção da gestação, o DTM pode ser outro método a ser considerado. Nosso estudo demonstrou diferenças na relação das ondas de velocidades miocárdicas em fetos com CIUR em relação a fetos de crescimento normal. Esta diferença foi estatisticamente significativa nos segmentos basais do VE e do SIV. No VD, não demonstramos esta diferença, embora a média da relação E'A' no grupo 1, acima daquela dos demais grupos e em magnitude igual às observadas no VE e SIV, permita especular que esta diferença muito provavelmente exista. A rigidez nos critérios de inclusão de fetos com CIUR no estudo contribuiu para diminuir o poder de análise dos dados, limitando a interpretação dos nossos resultados. Também a falta de estratificação quanto à gravidade da insuficiência placentária nos grupos 1 e 2 limita a análise e pode explicar a heterogeneidade dos dados obtidos dentro dos grupos.

CONCLUSÕES

Ao DTM, a relação entre as velocidades miocárdicas precoce e tardia é maior em fetos com CIUR do que em fetos com crescimento normal de mães normotensas e hipertensas. O DTM pode ser mais sensível que o Doppler valvar mitral e tricúspide para detecção de disfunção cardíaca diastólica em fetos com CIUR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:391-5.
2. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998; 8:67-70.
3. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:65-9.
4. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:33-8.
5. Salafria CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):236-256.
6. Harrington K. Intrauterine growth restriction – Guidelines for the 21st century. *Early Hum Develop* 2005;81:861-863.
7. Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2006;93:5-12.

8. Oh JK, Appleton CP, Hattle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik JA. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997, 10(3):246-270.
9. Farias CA, Rodrigues L. Assesment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and venous pulmonary flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:609-17.
10. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, Piccoli AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J and Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 31-36.
11. Paciolo G, Paladini D, Pisacane C, Palmieri S, Russo MG, Calabro R. Role of changing loading conditions on atrioventricular flow velocity patterns in normal human fetuses. *Am J Cardiol* 1994; 73:991-993.
12. Omnem SR, Nischmura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
13. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999;71:227-234.

14. Hatém MA, Zielinsky P, Hatém DM, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young* 2008;18(3):297-302.
15. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535–540.
16. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S99-S107.
17. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obst Gynecol* 2006; 49(2):295-307.
18. Maning FA, Hohler C. Intrauterine growth retardation. Diagnosis, prognostic and management based on ultrasound methods. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice*. New York: Prentice-Hall International Inc.; 2001.
19. Altman DG. IN: *Practical Statistics for Medical Research*. 1991. 1st edition. Chapman & Hall/CRC. Pg 36.
20. Montgomery DC IN: *Design and Analysis of Experiments*. 1984. Second Edition. John Wiley & Sons. Pg 117-118.
21. World Health Organization. The incidence of low birth weight: A critical review of available information. *World Health Statist Quart* 1980; 33:197-224.

22. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:419-422.
23. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:40-9.
24. Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Curr Pharm Des.* 2005;11(6):699-710.
25. Rizzo G., Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 876-882.
26. Van Splunder IP, Wladimiroff JW. Cardiac functional changes in the human fetus in the late first and early second trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:411-415.
27. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, Henein M. Myocardial tissue Doppler e long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2006;113(1):39-47.
28. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:159-163.

DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA EM FETOS COM CRESCIMENTO INTRA-UTERINO RESTRITO.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1- Dados maternos de fetos com CIUR (grupo 1), fetos com crescimento normal de mães hipertensas (grupo 2) e fetos de crescimento normal de mães normotensas (grupo 3).

	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=13)	Grupo 3 (n=29)	p
Idade materna (anos)	26,2 ± 6,0	29,0 ± 6,9	27,8 ± 5,7	0.49*
Idade gestacional (semanas)	32,2 ± 2,6	32,1 ± 3,8	31,9 ± 3,2	0.96*
Peso inicial (Kg)	56,2 ± 8,8	62,2 ± 12,3	62,4 ± 10	0.17*
IMC inicial	21,1 ± 2,4	23,7 ± 4,5	23,0 ± 2,8	0.14 [†]
Primiparidade (%)	7 (50,0%)	4 (30,8%)	18 (62,1%)	0.012 [‡]
Hematócrito (%)	31,2 ± 1,5	32,6 ± 2,9	31,6 ± 2,1	0.26*
Raça				
Abortos prévios (%)	1 (7,1%)	3 (23,1%)	2 (6,9%)	0.07 [‡]

*ANOVA; [†] ANOVA *on RANKS*, [‡] Qui-quadrado

Médias indicadas pela mesma letra diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey ($\alpha = 5\%$).

IMC: Índice de massa corporal.

TABELA 2 – Média \pm desvio padrão das velocidades ao Doppler mitral e tricúspide de fetos com CIUR (grupo 1), fetos com crescimento normal de mães hipertensas (grupo 2) e fetos de crescimento normal de mães normotensas (grupo 3).

	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=13)	Grupo 3 (n=29)	p
E mitral (cm/s)	37,3 \pm 7,9	37,5 \pm 11,9	38,2 \pm 6,9	0,94*
A mitral (cm/s)	48,3 \pm 11,5	50,2 \pm 11,9	51,4 \pm 8,4	0,65*
Relação E/A mitral	0,79 \pm 0,16	0,75 \pm 0,13	0,75 \pm 0,11	0,63 [†]
E tricúspide (cm/s)	43,7 \pm 9,1	41,1 \pm 18,6	41,1 \pm 7,5	0,75*
A tricúspide (cm/s)	57,1 \pm 12,7	54,9 \pm 16,3	53,7 \pm 10,6	0,71*
Relação E/A tricúspide	0,77 \pm 0,1	0,73 \pm 0,14	0,77 \pm 0,08	0,75 [†]

*ANOVA; [†] ANOVA *on RANKS*

TABELA 3 – Média \pm desvio padrão das velocidades ao Doppler tissular miocárdico nas três posições avaliadas de fetos com CIUR (grupo 1), fetos com crescimento normal de mães hipertensas (grupo 2) e fetos de crescimento normal de mães normotensas (grupo 3).

DTM	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=13)	Grupo 3 (n=29)	p
E' (cm/s)	6,7 ^a +/- 3,3	7,0 ^b +/- 2,9	5,0 ^b +/- 1,0	0.02 [†]
SIV				
A' (cm/s)	7,3 ^a +/- 2,4	11,4 ^{a,b} +/- 4,3	7,3 ^b +/- 2,0	0.001 [†]
Relação E'/A'	0,92 ^{a,b} +/- 0,28	0,62 ^a +/- 0,09	0,71 ^b +/- 0,14	<0.001 [†]
VE				
E' (cm/s)	7,1 ^a +/- 1,7	9,1 ^b +/- 6,6	6,0 ^b +/- 1,5	0.004 [†]
A' (cm/s)	8,8 +/- 2,8	14,1 +/- 10,6	9,0 +/- 2,5	0.06 [†]
Relação E'/A'	0,85 ^{a,b} +/- 0,19	0,68 ^a +/- 0,14	0,69 ^b +/- 0,15	0.009*
VD				
E' (cm/s)	6,9 +/- 1,2	8,0 +/- 3,8	6,1 +/- 1,4	0.08 [†]
A' (cm/s)	9,0 +/- 3,4	11,8 +/- 4,7	9,4 +/- 2,5	0.06*
Relação E'/A'	0,86 +/- 0,31	0,68 +/- 0,1	0,66 +/- 0,09	0.2 [†]

*ANOVA; [†] ANOVA *on RANKS*

Médias indicadas pela mesma letra diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey ($\alpha = 5\%$). SIV: septo interventricular; VE: parede lateral do ventrículo esquerdo; VD: parede lateral do ventrículo direito; DTM: Doppler tissular miocárdico.

TABELA 4 – Média \pm desvio padrão das relações das ondas E mitral e tricúspide com E' do Doppler tissular miocárdico (relação E/E') em cada posição, de fetos com CIUR (grupo 1), fetos com crescimento normal de mães hipertensas (grupo 2) e fetos de crescimento normal de mães normotensas (grupo 3).

	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=13)	Grupo 3 (n=29)	p
VE	5,5 ^a +/- 1,5	5,1 ^b +/- 2,1	6,6 ^b +/- 1,7	0,02*
VD	6,5 +/- 1,5	5,6 +/- 2,1	6,9 +/- 2,1	0,19*

*ANOVA

Médias indicadas pela mesma letra diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey ($\alpha = 5\%$). SIV: septo interventricular; VE: parede lateral do ventrículo esquerdo; VD: parede lateral do ventrículo direito.

FIGURA 1 – Doppler tissular miocárdico. Posição da amostra do Doppler pulsado no miocárdio basal da parede lateral do VE (A). Curvas obtidas ao DTM com relação E'/A' normal (B), relação E'/A' anormal de 0.9 (C), e relação E'/A' severamente aumentada, maior que 1,0 (D).

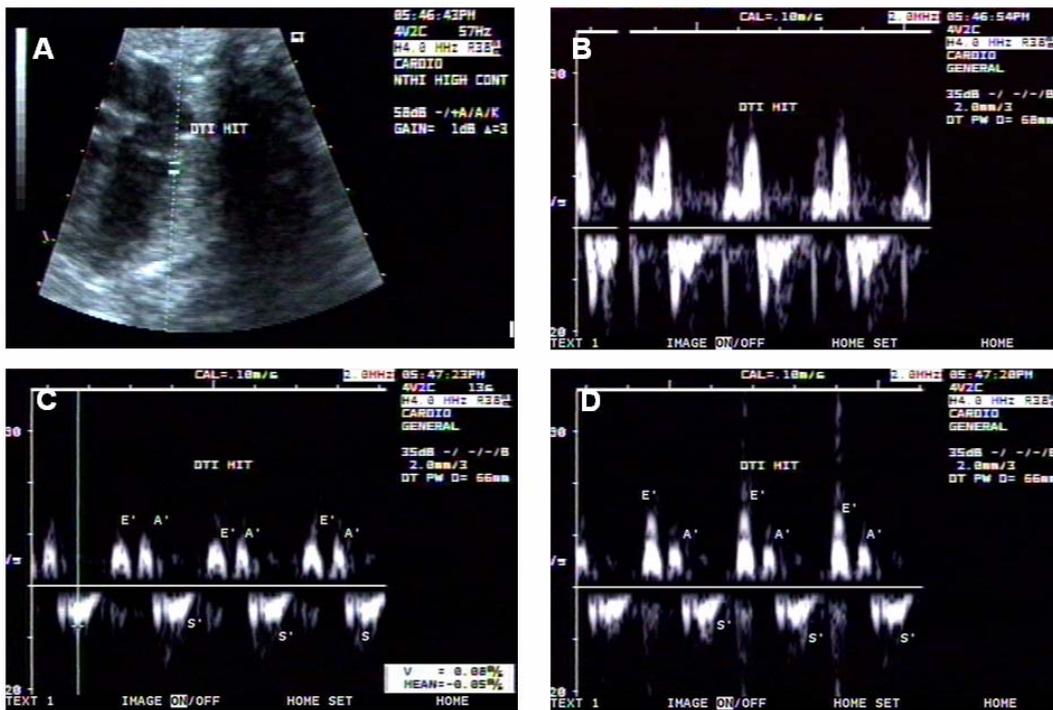
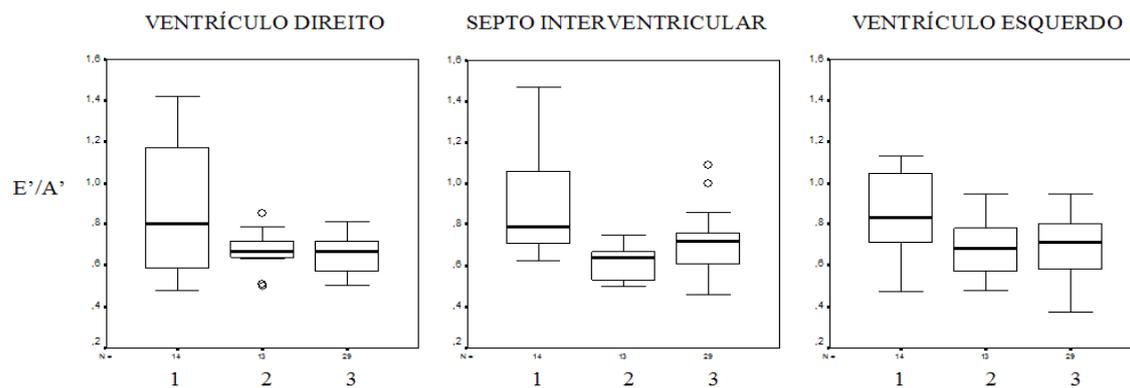


FIGURA 2 – *Box Plots* das relações E'/A' nas três posições miocárdicas avaliadas, de fetos com CIUR (grupo 1), fetos com crescimento normal de mães hipertensas (grupo 2) e fetos de crescimento normal de mães normotensas (grupo 3).



**5.2 VELOCIDADES MIOCÁRDICAS, DINÂMICA DO *SEPTUM*
PRIMUM E RESISTÊNCIA PLACENTÁRIA EM FETOS COM
CRESCIMENTO RESTRITO.**

ARTIGO

**VELOCIDADES MIOCÁRDICAS, DINÂMICA DO *SEPTUM PRIMUM* E
RESISTÊNCIA PLACENTÁRIA EM FETOS COM CRESCIMENTO RESTRITO.**

Alexandre Antonio Naujorks, Paulo Zielinsky, Paulo Afonso Beltrame, Rômulo Castagna.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Hospital Universitário de Santa Maria – RS.

Palavras-chave: Doppler tissular miocárdico; *septum primum*; função cardíaca fetal; disfunção diastólica; crescimento intra-uterino restrito; insuficiência placentária.

Endereço:

Prof. Paulo Zielinsky – Unidade de Pesquisa

Av. Princesa Isabel, 370 Santana Porto Alegre, RS, Brasil

CEP: 90.620—01

Fone/Fax.: 55-51-32192802

e-mail: zielinsky.pesquisa@cardiologia.org.br / alexandre.cardio@gmail.com

RESUMO

No complexo de alterações cardíacas em fetos com crescimento intra-uterino restrito (CIUR), ocorre disfunção diastólica precocemente. O Doppler tissular miocárdico (DTM) é uma técnica que permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e diástole. O índice de excursão do *septum primum* (IESP) apresenta-se reduzido em fetos com CIUR com mais de 30 semanas de idade gestacional.

Objetivo: estabelecer correlação entre as velocidades miocárdicas obtidas ao DTM, o IESP e o índice de resistência das artérias umbilicais (IRAU), esta como indicativo da gravidade da disfunção placentária.

Métodos: amostra de 14 fetos com RCIU. Foram excluídos casos com outras patologias além de CIUR e hipertensão arterial materna. O DTM foi avaliado pelo Doppler pulsado com amostra colocada nos segmentos miocárdicos basais na parede lateral do ventrículo esquerdo (VE), septo interventricular (SIV) e na parede livre do ventrículo direito (VD), sendo calculadas as relações E'/A' . O IESP foi calculado pela relação da máxima excursão do *septum primum* no interior da cavidade atrial esquerda e o maior diâmetro desta cavidade na diástole atrial. A avaliação dos fluxos mitral e tricúspide foram realizadas pelo método Doppler convencional.

Resultados: houve correlação positiva para o IRAU e a relação E'/A' na posição do VD ($r=0.63$, $p=0.02$) e no SIV ($r=0.59$, $p=0.03$). No VE, foi observada correlação fraca e estatisticamente não significativa ($r=0.41$, $p=0.15$). Houve correlação negativa entre o IESP e a relação E'/A' no SIV ($r=-0.58$, $p=0.03$) e correlação positiva não significativa no VE ($r=-0.49$, $p=0.08$). Na posição do VD, a correlação foi fraca ($r=-0.32$, $p=0.26$).

Conclusões: uma maior pressão atrial esquerda, representada pela menor mobilidade do *septum primum*, é acompanhada por valores mais altos da relação das velocidades miocárdicas ao DTM. Existe correlação entre o IRAU e a relação E'/A' nas posições do VD e SIV. O DTM fetal pode ser um método útil na avaliação da gravidade da disfunção placentária e do sofrimento fetal.

ABSTRACT

Objectives The present study aimed to establish the correlation between myocardial velocities obtained by fetal myocardial tissue Doppler (MTD), *septum primum* excursion index (SPEI) and the umbilical arteries resistance index (UARI), the latter as an expression of placental dysfunction.

Methods A sample of 14 growth-restricted fetuses, without other fetal or maternal diseases except gestational hypertension was analyzed. MTD was assessed by pulsed Doppler with the sample placed at the basal segments of the left ventricle side wall (LV), interventricular septum (IVS) and right ventricular free wall (RV), determining the E'/A' ratio. SPEI was calculated as the ratio between maximal *septum primum* excursion in the left atrium and the maximal diastolic left atrial diameter. Mitral and tricuspid flows were assessed by conventional pulsed Doppler.

Results UARI and E'/A' ratio showed strong correlation at the RV position ($r=0.63$, $p=0.02$) and at the IVS ($r=0.59$, $p=0.03$). At the LV, a weak correlation was observed ($r=0.41$, $p=0.15$). There was a strong negative correlation between SPEI and E'/A' at the IVS ($r=-0.58$, $p=0.03$), but a not significant negative correlation at the LV ($r=-0.49$, $p=0.08$). There was also no significant correlation at the RV position ($r=-0.32$, $p=0.26$).

Conclusions A higher left atrium pressure, represented by the lower mobility of the *septum primum*, is accompanied by higher values of the E'/A' relations at tissue Doppler. The correlation between the UARI and the E'/A' relation at the RV and interventricular septum was established. Fetal MTD may be a useful parameter in the assessment of placental dysfunction and fetal distress.

INTRODUÇÃO

A disfunção do fluxo placentário com aumento da resistência é importante causa de crescimento intra-uterino restrito (CIUR) ⁽¹⁾, que se relaciona com acidose e hipoxia, prematuridade e morte fetal ⁽²⁾. Ocorre disfunção cardíaca do tipo diastólica precocemente, possível de ser avaliada por critérios já estabelecidos, como a avaliação dos fluxos mitral e tricúspide ⁽³⁾, o índice de excursão do *septum primum* ⁽⁴⁾ e o Doppler tissular miocárdico (DTM). Esta técnica permite a medida de velocidades miocárdicas na sístole e diástole sem com menores limitações em relação a frequência cardíaca elevada e condições de pré e pós-carga, comparativamente ao Doppler mitral e tricúspide ^(5,6).

Harada et al ⁽⁷⁾ demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional nas velocidades miocárdicas em fetos normais através do Doppler tecidual. Beltrame et al. demonstraram que, em fetos com CIUR com mais de 30 semanas, ocorria redução do índice de excursão do *septum primum* (IESP) ⁽⁸⁾.

Neste contexto, o DTM pode ter papel na avaliação da função cardíaca fetal em casos de CIUR. Assim, o presente estudo objetivou correlacionar as velocidades miocárdicas obtidas pelo DTM, o IESP e o índice de resistência das artérias umbilicais (IRAU), este como indicativo da gravidade da disfunção placentária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal. A amostra foi constituída de 14 fetos com peso abaixo do percentil 10 do esperado para a idade gestacional. A idade gestacional era previamente determinada por ecografia obstétrica anterior à 16^a semana. Foram excluídos fetos portadores de malformações congênitas ou arritmias cardíacas, mães usuárias de drogas, tabagistas e com patologias sistêmicas, exceto a hipertensão arterial.

A partir de 25 semanas, os fetos foram avaliados por ultra-sonografia morfológica, onde foram analisadas as medidas de circunferência abdominal, comprimento do fêmur, peso estimado (fórmula de Hadlock ⁽⁹⁾) espessura da placenta, volume de líquido amniótico e as medidas de velocidade de fluxo da artéria umbilical, da artéria cerebral média e das artérias uterinas, a partir destas definindo a presença de insuficiência placentária ⁽¹⁰⁾.

Os exames ecocardiográficos fetais foram realizados com equipamentos ultra-sonográficos modelos Vivid 3 Expert e Vivid 7 (GE Medical Systems, General Eletrics Company, Fairfield, CT, USA) e Acuson Aspen (Siemens AG, Munich, Germany). Foram utilizados transdutores eletrônicos com imagem em segunda harmônica com frequências de 1,7 a 5 mHz.

A análise dos fluxos foi realizada com Doppler pulsado e mapeamento do fluxo em cores. As curvas de velocidade do fluxo através das válvulas atrioventriculares foram obtidas através da imagem apical de quatro câmaras, tendo sido registradas médias de três medidas das velocidades máximas da onda E e da onda A. A relação E/A foi calculada a partir da média obtida de cada variável.

O DTM foi avaliado pelo Doppler pulsado com amostra colocada nos segmentos miocárdicos basais em três posições (figura 1): parede lateral do ventrículo esquerdo (VE), septo interventricular (SIV) e parede livre do ventrículo direito (VD) ⁽⁷⁾. Foram registrados os valores médios das ondas da diástole inicial (onda E') e a diástole final ou onda atriogênica (A'). Foi calculada a relação da média das ondas E' e A' em cada posição. Também foi calculada a relação das ondas E de influxo mitral e tricúspide e tissulares E' da parede lateral do VE e parede livre do VD (relações E/E').

As velocidades eram medidas durante períodos de apnéia fetal.

As curvas de velocidade de fluxo da artéria umbilical foram estudadas através do registro das velocidades sistólica máxima e diastólica mínima em alça livre. O índice de resistência foi calculado a partir desta relação.

A medida do IESP foi calculada a partir da relação entre a medida de máxima excursão do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo durante a diástole (A) e o máximo diâmetro diastólico do átrio esquerdo (B). Para os valores da relação A/B, foi considerado o valor médio de três medidas consecutivas.

As gestantes assinaram um termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

Os dados foram analisados com o auxílio de programa estatístico SPSS versão 11.5. As análises quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão. O teste de Pearson foi utilizado para testes de correlação. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Idade gestacional e dados maternos

A tabela 1 mostra os dados maternos.

Avaliação da função diastólica fetal

Em relação à avaliação pelo Doppler transvalvar mitral e tricúspide, relação E'/A' ao DTM, IESP e IRAU, as médias \pm DP são demonstrados na tabela 2.

Foram feitas análises de correlação entre as variáveis. Em relação à correlação do IRAU com a relação E'/A' (figura 1), houve correlação positiva forte na posição do VD ($r=0,63$, $p=0,02$) e do SIV ($r=0,59$, $p=0,03$). Na posição do VE, observou-se correlação fraca e não significativa ($r=0,41$, $p=0,15$).

Em relação à correlação do IESP com E'/A' (figura 2), houve correlação negativa estatisticamente significativa no SIV ($r=-0,58$, $p=0,03$) e não significativa no VE ($r=-0,49$, $p=0,08$). Na posição do VD a correlação foi fraca ($r=-0,32$, $p=0,26$).

Não foi observada correlação entre o IESP e o IRAU ($r=0,03$, $p=0,9$), mesmo analisando-se isoladamente os casos de CIUR com idade gestacional acima de 30 semanas ($n=11$, $r=-0,06$, $p=0,8$).

As correlações entre as relações E/E' e E'/A' das paredes dos ventrículos direito e esquerdo foram não significativas ($r=-0,44$, $p=0,17$ no VD; $r=0,03$, $p=0,93$ no VE).

Também não houveram correlações significativas entre as relações E/E' e o IESP ($r=-0,23$, $p=0,49$ no VD; $r=-0,47$, $p=0,09$ no VE) e entre as relações E/E' e o IRAU ($r=-0,22$, $p=0,44$ no VD; $r=-0,29$, $p=0,32$ no VE).

DISCUSSÃO

Estudamos a aplicação do DTM na quantificação das velocidades de excursão miocárdica basal em fetos com CIUR e as correlações da relação das velocidades E' e A' com outras variáveis. Observamos correlação positiva da relação E'/A' com o índice de resistência em artéria umbilical nas posições do ventrículo direito e do septo interventricular e negativa entre a relação E'/A' e o IESP no septo interventricular.

Optou-se por determinar a idade gestacional por ecografia de primeiro trimestre, já que este método é considerado mais acurado que a data da última menstruação materna⁽¹¹⁾. Estudamos uma amostra altamente específica em relação ao diagnóstico de CIUR por insuficiência placentária, embora com limitação do número amostral. O uso do percentil 10 para o diagnóstico de CIUR é utilizado na maioria dos estudos nesta população.

Em fetos de mães diabéticas, a relação E/A do fluxo das válvulas atrioventriculares pode não se alterar em muitos casos de disfunção diastólica diagnosticada pelo DTM⁽¹²⁾. Nosso estudo também demonstrou que as relações E/A mitral e tricúspide foram normais em fetos com CIUR, mas a média da relação E'/A' foi maior que 0,8 em todas as posições cardíacas avaliadas. Outro estudo do mesmo grupo demonstrou que esta média foi estatisticamente superior aquelas de fetos com crescimento normal, tanto de mães hipertensas quanto normotensas (estudo submetido à publicação).

O IESP parece depender do volume de sangue oriundo do ducto venoso e átrio direito (pré-carga) e da pressão atrial esquerda, a qual pode se encontrar aumentada na presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ⁽⁴⁾. Em outro trabalho realizado em fetos com CIUR devido à insuficiência placentária com mais de 30 semanas de idade gestacional, os autores encontraram redução do IESP ⁽⁸⁾, de maneira semelhante aos dados de estudo que avaliou este mesmo índice em fetos de mães diabéticas ⁽¹²⁾. Também observaram correlação inversa significativa entre o IESP e o IRAU, que poderia refletir a influência da insuficiência placentária na função diastólica do ventrículo esquerdo e na pressão atrial esquerda, predizendo que quanto maior for o grau de insuficiência placentária menor será o índice de excursão do septum primum. No presente estudo a correlação entre o IESP e IRAU não foi confirmada, embora a média do IESP (0,46) sendo baixa. Pelo pequeno número de fetos com CIUR abaixo de 30 semanas (4 casos em 14), não foi realizada análise estratificada pela idade gestacional.

Na vida fetal, o Doppler tissular é um excelente parâmetro de análise da função diastólica direita e esquerda. Harada et al ⁽⁷⁾ demonstraram os valores normais e as mudanças relacionadas com a idade gestacional. Mais recentemente, Gardiner et al ⁽¹³⁾ estudaram, além do DTM em fetos normais, as velocidades de excursão longitudinal miocárdico, encontrando correlação quase linear destes parâmetros com o avanço da idade gestacional e maturação miocárdica fetal em ambos os ventrículos e independentemente das condições de carga.

Em nosso trabalho, observamos forte correlação positiva entre o IRAU e a relação E'/A' na parede livre do VD e no septo interventricular basal. Estes achados corroboram a idéia de que a maior gravidade da disfunção placentária, inferida pelo IRAU correlaciona-se

com maiores valores da relação E'/A' . Esta variável pode, portanto, indicar maior grau de hipoxemia fetal e ser um dado adicional no controle ecográfico da evolução fetal nos casos de CIUR.

CONCLUSÕES

Uma maior pressão atrial esquerda, representada pela menor mobilidade do *septum primum*, acompanha-se de maiores valores das relações E'/A' ao DTM. Existe correlação entre o IRAU e a relação E'/A' no ventrículo direito e no septo interventricular. A relação E'/A' pode ser um parâmetro ainda mais sensível que o IESP na detecção de disfunção diastólica fetal em situações de disfunção placentária.

O DTM fetal pode ser um parâmetro útil na avaliação da gravidade da disfunção placentária e maior sofrimento fetal. Novos estudos, com maior número amostral e estratificação pela idade gestacional e grau de disfunção placentária, devem ser futuramente conduzidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Salafria CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):236-256.
- 2 Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2006;93:5-12.
- 3 Oh JK, Appleton CP, Hattle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik JA. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997, 10(3):246-270.
- 4 Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, Piccoli AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J and Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 31-36.
- 5 Paciolo G, Paladini D, Pisacane C, Palmieri S, Russo MG, Calabro R. Role of changing loading conditions on atrioventricular flow velocity patterns in normal human fetuses. *Am J Cardiol* 1994; 73:991-993.
- 6 Omnem SR, Nischmura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
- 7 Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999;71:227-234.

-
- 8 Zielinsky P, Costa MAT, Beltrame PA et al. Dinâmica do septum primum em fetos com crescimento intra-uterino restrito. Resumo de tema livre do XVII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2005;2:84.
 - 9 Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535–540.
 - 10 Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:S99-S107.
 - 11 Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obst Gynecol* 2006; 49(2):295-307.
 - 12 Hatém MA, Zielinsky P, Hatém DM, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young* 2008;18(3):297-302.
 - 13 Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, Henein M. Myocardial tissue Doppler e long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2006;113(1):39-47.

VELOCIDADES MIOCÁRDICAS, DINÂMICA DO *SEPTUM PRIMUM* E RESISTÊNCIA PLACENTÁRIA EM FETOS COM CRESCIMENTO RESTRITO.

TABELAS E FIGURAS

TABELA 1- Dados maternos de fetos com CIUR.

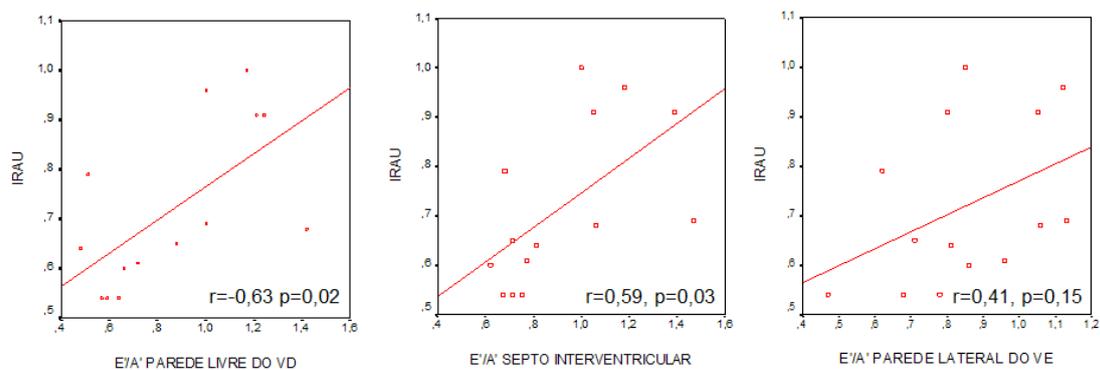
	(n=14)
Idade materna (anos)	26,2 ± 6,0
Idade gestacional (semanas)	32,2 ± 2,6
Peso inicial (Kg)	56,2 ± 8,8
IMC inicial	21,1 ± 2,4
Primiparidade (%)	7 (50,0%)
Hematócrito (%)	31,2 ± 1,5
Abortos prévios (%)	1 (7,1%)

TABELA 2 – Média \pm desvio padrão das relações E/A ao Doppler mitral e tricúspide, Doppler tissular miocárdico em 3 posições, índice de excursão do *septum primum* e índice de resistência das artérias umbilicais.

	CIUR (n=14)
DOPPLER TRANSVALVAR	
Relação E/A mitral	0,79 \pm 0,16
Relação E/A tricúspide	0,77 \pm 0,1
DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO	
Relação E'/A' – Parede lateral do VE	0,85 \pm 0,19
Relação E'/A' – Septo interventricular	0,92 \pm 0,28
Relação E'/A' – Parede livre do VD	0,86 \pm 0,31
Relação E/E' no VE	5,5 \pm 1,5
Relação E/E' no VD	6,5 \pm 1,5
	0,46 \pm 0,08
IESP	
	0,72 \pm 0,16
IRAU	

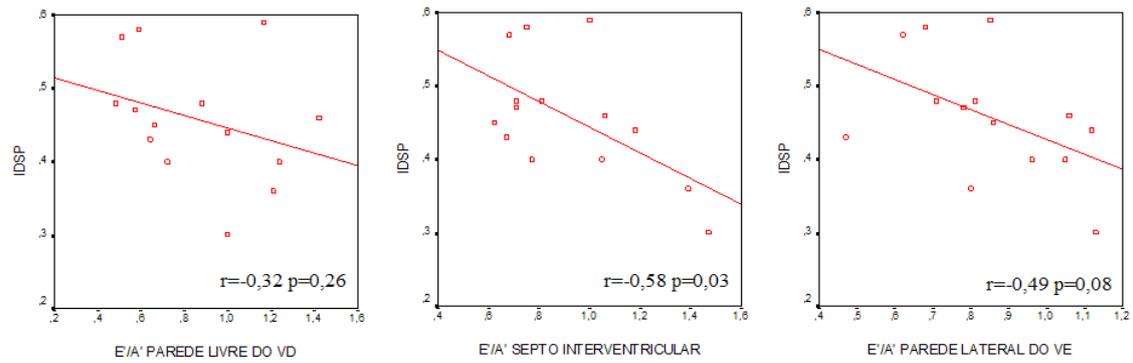
VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; DTM: Doppler tissular miocárdico; IESP: Índice de excursão do *septum primum*; IRAU: Índice de resistência nas artérias umbilicais.

FIGURA 1 – Correlações entre o IRAU e as relações E'/A' nas posições miocárdicas avaliadas, em 14 fetos com CIUR.



VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IRAU: Índice de resistência nas artérias umbilicais.

FIGURA 2 – Correlações entre o IESP e as relações E'/A' nas posições miocárdicas avaliadas, em 14 fetos com CIUR.



VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; IESP: Índice de excursão do *septum primum*.

**5.3 MYOCARDIAL TISSUE DOPPLER IN THE ASSESSMENT OF DIASTOLIC
FUNCTION IN THE GROWTH RESTRICTED FETUS**

**MYOCARDIAL TISSUE DOPPLER IN THE ASSESSMENT OF DIASTOLIC
FUNCTION IN THE GROWTH RESTRICTED FETUS.**

New tool for evaluation cardiac disfunction

Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, Castagna RC, Petracco R, Busato A, Nicoloso LH, Piccoli A, Manica JL.

Fetal Cardiology Unit

Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul /

Cardiology University Foundation, Porto Alegre, Brazil.

Post-Graduation Program in Pediatrics

Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS

Key Words: Doppler ultrasonography; tissue Doppler, fetal cardiac function; intrauterine growth restriction; placental insufficiency

Address:

Prof. Paulo Zielinsky – Unidade de Pesquisa

Av. Princesa Isabel, 370 Santana Porto Alegre, RS, Brasil 90.620—01

Phone/Fax.: 55-51-32192802

e-mail: zielinsky.pesquisa@cardiologia.org.br / alexandre.cardio@gmail.com

ABSTRACT

Objectives Myocardial tissue Doppler (MTD) is a technique for the measurement of myocardial velocities in systole and diastole. This study evaluates the use of MTD in the assessment of cardiac diastolic function in fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) with placental insufficiency.

Methods This study included 14 IUGR fetuses (group 1), 13 fetuses with weight appropriate for gestational age (AGA) from hypertensive mothers (group 2), and 29 AGA fetuses from healthy mothers (group 3). Patients with other diseases were excluded. MTD was assessed by pulsed Doppler with the sample placed in the basal segment of the left ventricular side wall (LV), the interventricular septum (IVS), and the right ventricular free wall (RV). E'/A' ratios were calculated for each location. Mitral and tricuspid flows were assessed by conventional pulsed Doppler.

Results Significant differences were found between groups for E'/A' at the IVS ($p < 0.001$) and LV ($p = 0.009$), with a higher mean value in group 1 (IVS: 0.92 ± 0.28 ; LV: 0.85 ± 0.19) than in groups 2 (IVS: 0.62 ± 0.09 ; LV: 0.68 ± 0.14) and 3 (IVS: 0.71 ± 0.14 ; LV: 0.69 ± 0.15). In the RV position, there was no statistically significant difference in the E'/A' ratio ($p = 0.2$). No differences were observed for mitral and tricuspid flows velocities and ratios.

Conclusions Using MTD, the ratio between early and late diastolic myocardial velocities is higher in IUGR fetuses than AGA fetuses, regardless of the presence of maternal hypertension. MTD may be more sensitive than atrioventricular Doppler for the detection of ventricular diastolic dysfunction in intrauterine growth restriction.

INTRODUCTION

Dysfunction of placental flow with increased vascular resistance is an important cause of intrauterine growth restriction (IUGR)¹, which is related to fetal acidemia and hypoxemia, premature birth, and fetal death². Cardiac diastolic function is often affected in the presence of hypoxia³. Within the spectrum of fetal cardiac abnormalities of IUGR, diastolic dysfunction occurs early⁴ and can be assessed by previously established criteria⁵. Since IUGR fetuses have an increased right ventricular afterload as a result of pulmonary and systemic vasoconstriction, a shift of cardiac output to the left ventricle occurs, which can be a cause for diastolic dysfunction.

Myocardial tissue Doppler (MTD) is a technique that allows measurement of myocardial velocimetry in systole and diastole without the limitations of transvalvar mitral and tricuspid flow analysis by conventional Doppler, which is influenced by a high cardiac rate and by preload and afterload conditions⁶. In normal fetuses, Reed et al.⁷ demonstrated the normal values and gestational age-related changes in atrioventricular flows obtained by conventional Doppler. Harada et al.⁸ and Chan et al.³ reported the gestational age-related changes in myocardial velocities obtained by tissue Doppler. The latter constructed reference charts for MTD indices of systolic and diastolic functions of the normal fetal heart and stated that MTD represents a more accurate assessment of diastolic function in utero compared to transmitral blood flow velocities.

We have recently demonstrated that fetuses of diabetic mothers show evidence of diastolic dysfunction when compared to fetuses of non-diabetic mothers, and that MTD was more sensitive than atrioventricular flows in the detection of this abnormality⁹. Chan et al.³ also observed abnormal MTD recordings in fetuses of diabetic mothers compared to control

fetuses. These data corroborate the theory that MTD may be a more accurate method in the assessment of fetal diastolic dysfunction.

Fetal diastolic dysfunction may represent an early marker of fetal hypoxia³. Considering the importance of determining fetal cardiac function associated with IUGR in order to improve the decision-making process¹⁰ and to help in the determination of neonatal prognosis^{11,12}, we evaluated MTD as an additional method for the assessment of ventricular diastolic function. This study was carried out to assess diastolic function in growth-restricted fetuses after 25 weeks of gestational age using MTD and to compare the results to those obtained by conventional Doppler.

METHODS

This was a cross-sectional, non-blinded study of fetuses with 25 weeks of gestational age (GA) or more.

The sample included 14 growth restricted fetuses (group 1), 13 fetuses of normal weight for gestational age from hypertensive mothers (group 2), and 29 fetuses of normal weight for gestational age from healthy mothers (group 3). Maternal hypertension was classified according to the guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists¹³. Fetuses with other abnormalities or whose mothers used drugs or tobacco were excluded from the study.

All pregnant women provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the Medical Research Ethics Committee of the Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul.

Gestational age was determined for all fetuses by first trimester ultrasound. After 25 weeks of age a morphological ultrasound was performed for weight estimation (according to the Hadlock method¹⁴), placental assessment, amniotic fluid volume determination, and flow velocimetry of the umbilical artery, middle cerebral artery, and uterine arteries. Fetal weight below the 10th percentile for gestational age was considered intrauterine growth restriction¹⁵.

Fetal echocardiography was performed using Acuson Aspen (Acuson, Mountain View, CA, USA) and Philipps Envisor C (Seattle, Washington, USA) equipments, with sectorial and convex transducers (1,7 to 5 mHz frequencies). Cardiac structural assessment used segmental sequential analysis.

Conventional atrioventricular flow velocity curves were obtained from the apical four-chamber view. Doppler sample volume was placed slightly distal to the mitral and tricuspid annulus between the tips of the leaflets. Three measurements of E and A peak wave velocities were recorded and the E/A ratio was determined from the mean obtained for each variable.

MTD was performed by spectral Doppler from the apical four-chamber view (Figure 1). Doppler settings were automatically adjusted for size and width of the sample-volume of 2 millimeters, filter and gain were set low (to exclude high frequency signs), and

Nyquist limit of 0 to 30 centimeters per second. The sample was located in three basal myocardial positions: left ventricular lateral wall, interventricular septum (IVS), and right ventricular free wall, according to techniques previously described^{3,8,9}. The study was performed only if the insonation ultrasound beam was either parallel or at an angle of incidence below 20° to the orientation of the ventricular wall or the IVS. No angle correction of the Doppler signal was applied. The mean values of early diastolic wave (E') and late diastolic or atrial filling wave (A') were registered. The mean ratio between E' and A' waves in each position (E'/A' ratio) was determined. The ratios between inflow mitral and tricuspid E waves and tissue E' waves of the left and right ventricles, respectively, were calculated (E/E' ratios).

The statistical package SPSS version 11.5 (SPSS Inc, Chicago, Ill) was used for data analysis. Quantitative analyses were reported as mean and standard deviation (SD). Analysis of variance (ANOVA) was used for each variable. For variables where heterogeneity of variance occurred (Levene's test), ANOVA on Ranks was employed¹⁶. Tukey test was applied for the individual assessment of each group when significant differences were present, both for ANOVA or ANOVA on Ranks. Chi-square test of the observed frequencies was used for qualitative analysis. The critical significance level was $P < 0.05$.

Reproducibility of E/A and E'/A ratios was tested. Intraobserver variability was assessed in 8 non-consecutive fetuses (2 from group 1 and 6 from group 3) by repeating the measurements on 2 occasions (2 days apart) under the same basal conditions. Interobserver variability was performed with offline measurements of 10 non-selected cases (2 from

group 1, 3 from group 2 and 5 from group 3) from video recordings, by a second observer who was unaware of the results of the first examination. Concordance correlation coefficients were calculated to measure the strength of the agreement between the 2 sets of measurements. Bland-Altman charts were created to show the mean of differences between the measurements.

RESULTS

Gestational age and maternal data

Table 1 shows maternal data for each group. Table 2 shows the Doppler data from umbilical, middle cerebral, and uterine arteries. The umbilical artery resistance index (UARI) was significantly higher in groups 1 and 2, with a mean \pm SD of 0.72 ± 0.16 in group 1, 0.69 ± 0.11 in group 2, and 0.59 ± 0.06 in group 3 ($P = 0.001$).

Assessment of diastolic function

Mean mitral and tricuspid transvalvular conventional Doppler measurements in each group are shown in Table 3. Table 4 shows MTD velocities at all 3 positions and their respective E'/A' ratios. Figure 2 shows the median E'/A' ratios and the sample distribution. The ratios between mitral E wave and left ventricular MTD E' (left E/E') and between tricuspid E wave and right ventricular MTD E' (right E/E') for each group are shown in Table 5. Concordance correlation coefficients for E/A and E'/A' ratios measurements are presented in Table 6. Figure 3 shows the Bland-Altman graphs of the intraobserver and interobserver measurements.

DISCUSSION

In this study, we assessed the use of MTD in the quantification of basal myocardial excursion velocities in growth restricted and normal fetuses, from both hypertensive and non-hypertensive mothers. Gestational age was comparable among the 3 groups using one-way ANOVA. We observed that the mean E'/A' ratio was different between groups at the interventricular septum and at the left ventricular lateral wall. We used ANOVA to test these differences, but when the Levene test showed heterogeneity of variances, even with slight significance, we used ANOVA on Ranks in order to obtain accurate conclusions.

Tissue Doppler is an excellent non-invasive parameter of right and left diastolic function²⁰. Harada et al.⁸ first demonstrated normal fetal MTD values and gestational age-related changes, with a predominant atrial contraction wave. Chan et al.³ drafted reference charts of MTD indices and observed that, as gestation advances, ventricular relaxation becomes increasingly mature and the E'/A' ratio increases. Recently, Gardiner et al.²¹ reported the myocardial longitudinal excursion velocities, finding an almost linear correlation of these parameters with gestational age and fetal myocardial maturation in both ventricles.

Considering the interdependence of right and left ventricular performance, fetal diastolic function evaluation should be assessed in both ventricles⁵. Conventional Doppler evaluation of the atrioventricular valves indirectly assesses diastolic function by measuring blood flow velocities, but these parameters are affected by load conditions. This is particularly important in IUGR, where changes in placental vascular resistance may affect load conditions. DTM directly measures myocardial velocities and is less dependent on load conditions and less affected by the high fetal heart rate, providing a more accurate

assessment of diastolic function in utero when compared to transmitral blood flow velocities^{3,9}.

When only mitral and tricuspid flows are evaluated, fetal diastolic function may appear normal in many cases found to have diastolic dysfunction on MTD, as shown in fetuses of diabetic mothers⁹. Gestational diabetes mellitus has been used as a model of fetal diastolic dysfunction due to myocardial hypertrophy and the consequent reduction of ventricular compliance^{5,9}. Our study demonstrated that mitral and tricuspid E/A ratios were normal in group 1 (IUGR), but mean E'/A' ratios were higher when compared to other groups and higher than 0.8 in all cardiac positions, although this difference was not statistically significant at the right ventricle basal wall. In fetuses with IUGR, higher E'/A' ratios could be explained by reduced compliance and a consequent increase in E' velocity. Nevertheless, an overlap in the E'/A' ratio values with those found in normal fetuses at advanced gestational ages is possible, according to available reference charts³.

Regarding the E'/A' ratios in AGA fetuses from groups 2 and 3, our data are in concordance with previous reports^{3,8}.

Umbilical artery flow resistance index was not different between IUGR cases and normal fetuses from hypertensive mothers. In both groups, this index was significantly increased compared to fetuses from non-hypertensive mothers. This finding is in accordance with observations from other authors, who report the possibility of maternal hypertension and/or pre-eclampsia without IUGR¹⁷⁻¹⁹. In our study, groups 1 and 2 showed lower left E/E' ratios as a result of higher placental resistance, confirming the findings obtained in fetuses of diabetic mothers⁹ and in contrast to the findings in adults with aortic stenosis²². This could be explained by a higher E' velocity with no change in the E wave,

due to the higher velocity of the basal myocardium to counter the lower distensibility of the LV in early diastole.

We selected a highly specific population with the diagnosis of IUGR and placental insufficiency, which resulting in a limited sample size. The lack of stratification according to severity of placental insufficiency in groups 1 and 2 could be a limitation and may explain the heterogeneity of the data. Gestational age could be a potential bias for the increased E'/A' ratios. Additional studies with larger sample size could result in the use of MTD indices as part of a scoring system to assess hemodynamic state in IUGR fetuses.

In conclusion, the ratio between early and late myocardial velocities is higher in fetuses with intrauterine growth restriction than in normal growing fetuses of normotensive and hypertensive mothers on MTD evaluation. MTD may be more sensitive than mitral and tricuspid valve Doppler in the detection of diastolic cardiac dysfunction in fetuses with growth restriction secondary to placental insufficiency.

REFERENCES

1. Salafria CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 236-256.
2. Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 5-12.
3. Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J* 2005; 150: 750-755.
4. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach M, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 159-163.
5. Zielinsky P, Nicoloso LH, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus EI, Piccoli AL, Satler F, Manica JL, Zanettini J and Cardoso RT. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 31-36.
6. Omnem SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794.
7. Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 391-395.
8. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* 1999; 71: 227-234.
9. Hatém MA, Zielinsky P, Hatém Dm, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, Zanettini J, Oliveira V, Scarpa F, Petracco R. Assessment of ventricular diastolic function by Doppler tissue in fetuses of diabetic mothers. *Cardiol Young* 2008; 18: 297-302.

10. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.
11. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:119–125.
12. Mäkikallio K, Räsänen T, Mäkikallio T, Vuolteenaho O and Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 48–54.
13. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219. January 1996. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 175–183.
14. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150: 535–540.
15. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 295-307.
16. Montgomery DC: *Design and Analysis of Experiments*. Second Edition. John Wiley & Sons.:1984; 117-118.
17. Sebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 419-422.
18. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 40-49.
19. Grisar-Granovsky S; Halevy T, Eidelman A, Elstein D, Samueloff A. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 335-335.

20. Powell BD, Espinosa RE, Yu CM, Oh Jk. Tissue Doppler Imaging, Strain Imaging, and Dyssynchrony Assessment. In: *The Echo Manual*, Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 80-98.
21. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, Henein M. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2005; 113: 39-47.
22. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: Clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J* 2004; 148: 696-702

Table 1- Maternal data in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).

	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=13)	Group 3 (n=29)	<i>P</i>
Maternal age (years)	26.2 ± 6.0	29.0 ± 6.9	27.8 ± 5.7	0.49*
Gestational age (weeks)	32.2 ± 2.6	32.1 ± 3.8	31.9 ± 3.2	0.96*
Initial weight (kg)	56.2 ± 8.8	62.2 ± 12.3	62.4 ± 10	0.17*
Body mass index	21.1 ± 2.4	23.7 ± 4.5	23.0 ± 2.8	0.14 [†]
Hematocrit (%)	31.2 ± 1.5	32.6 ± 2.9	31.6 ± 2.1	0.26*
Primiparity (%)	7 (50.0%)	4 (30.8%)	18 (62.1%)	0.012 [‡]
Previous abortion (%)	1 (7.1%)	3 (23.1%)	2 (6.9%)	0.07 [‡]

Values are mean ± SD or *n* (%)

*ANOVA; [†] ANOVA on RANKS, [‡] chi-square

Table 2- Doppler evaluation: uterine, umbilical, and middle cerebral arteries in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).

	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=13)	Group 3 (n=29)	<i>P</i>
Umbilical artery (RI)	0.72 ^a ± 0.16	0.69 ^b ± 0.11	0.59 ^{a,b} ± 0.07	0.001 [†]
Fetal MCA (RI)	0.71 ± 0.1	0.73 ± 0.08	0.73 ± 0.09	0.75*
Uterine arteries (mean RI)	0.64 ^a ± 0.12	0.61 ^b ± 0.1	0.54 ^{a,b} ± 0.09	0.01*

Values are mean ± SD

*ANOVA. [†]ANOVA on RANKS. Mean values indicated by the same letter differ significantly by the Tukey test ($\alpha = 5\%$). IUGR: intrauterine growth restriction. AGA: adequate for gestational age. RI: resistance index; MCA: middle cerebral artery.

Table 3 – Conventional Doppler parameters: mean \pm SD of mitral and tricuspid Doppler velocities in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).

	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=13)	Group 3 (n=29)	<i>P</i>
E mitral (cm/s)	37.3 \pm 7.9	37.5 \pm 11.9	38.2 \pm 6.9	0.94*
A mitral (cm/s)	48.3 \pm 11.5	50.2 \pm 11.9	51.4 \pm 8.4	0.65*
E/A mitral ratio	0.79 \pm 0.16	0.75 \pm 0.13	0.75 \pm 0.11	0.63 [†]
E tricuspid (cm/s)	43.7 \pm 9.1	41.1 \pm 18.6	41.1 \pm 7.5	0.75*
A tricuspid (cm/s)	57.1 \pm 12.7	54.9 \pm 16.3	53.7 \pm 10.6	0.71*
E/A tricuspid ratio	0.77 \pm 0.1	0.73 \pm 0.14	0.77 \pm 0.08	0.75 [†]

*ANOVA; [†] ANOVA on RANKS. IUGR: intrauterine growth restriction. AGA: adequate for gestational age.

Table 4 – Myocardial tissue Doppler parameters: mean \pm SD of velocities at the 3 positions in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).

	MTD	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=13)	Group 3 (n=29)	p
IVS	E' (cm/s)	6.7 ^a \pm 3.3	7.0 ^b \pm 2.9	5.0 ^b \pm 1.0	0.02 [†]
	A' (cm/s)	7.3 ^a \pm 2.4	11.4 ^{a,b} \pm 4.3	7.3 ^b \pm 2.0	0.001 [†]
	E'/A' ratio	0.92 ^{a,b} \pm 0.28	0.62 ^a \pm 0.09	0.71 ^b \pm 0.14	<0.001 [†]
LV	E' (cm/s)	7.1 ^a \pm 1.7	9.1 ^b \pm 6.6	6.0 ^b \pm 1.5	0.004 [†]
	A' (cm/s)	8.8 \pm 2.8	14.1 \pm 10.6	9.0 \pm 2.5	0.06 [†]
	E'/A' ratio	0.85 ^{a,b} \pm 0.19	0.68 ^a \pm 0.14	0.69 ^b \pm 0.15	0.009*
RV	E' (cm/s)	6.9 \pm 1.2	8.0 \pm 3.8	6.1 \pm 1.4	0.08 [†]
	A' (cm/s)	9.0 \pm 3.4	11.8 \pm 4.7	9.4 \pm 2.5	0.06*
	E'/A' ratio	0.86 \pm 0.31	0.68 \pm 0.1	0.66 \pm 0.09	0.2 [†]

*ANOVA; [†]ANOVA on RANKS. Mean values indicated by the same letter differ significantly by the Tukey test ($\alpha = 5\%$). IUGR: intrauterine growth restriction; AGA: adequate for gestational age; IVS: interventricular septum; LV: left ventricle lateral wall; RV: right ventricle free wall.

Table 5 – Mean \pm SD of left E/E' ratio right E/E' ratio in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).

	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=13)	Group 3 (n=29)	p*
Left E/E'	5.5 ^a \pm 1.5	5.1 ^b \pm 2.1	6.6 ^b \pm 1.7	0.02
Right E/E'	6.5 \pm 1.5	5.6 \pm 2.1	6.9 \pm 2.1	0.19

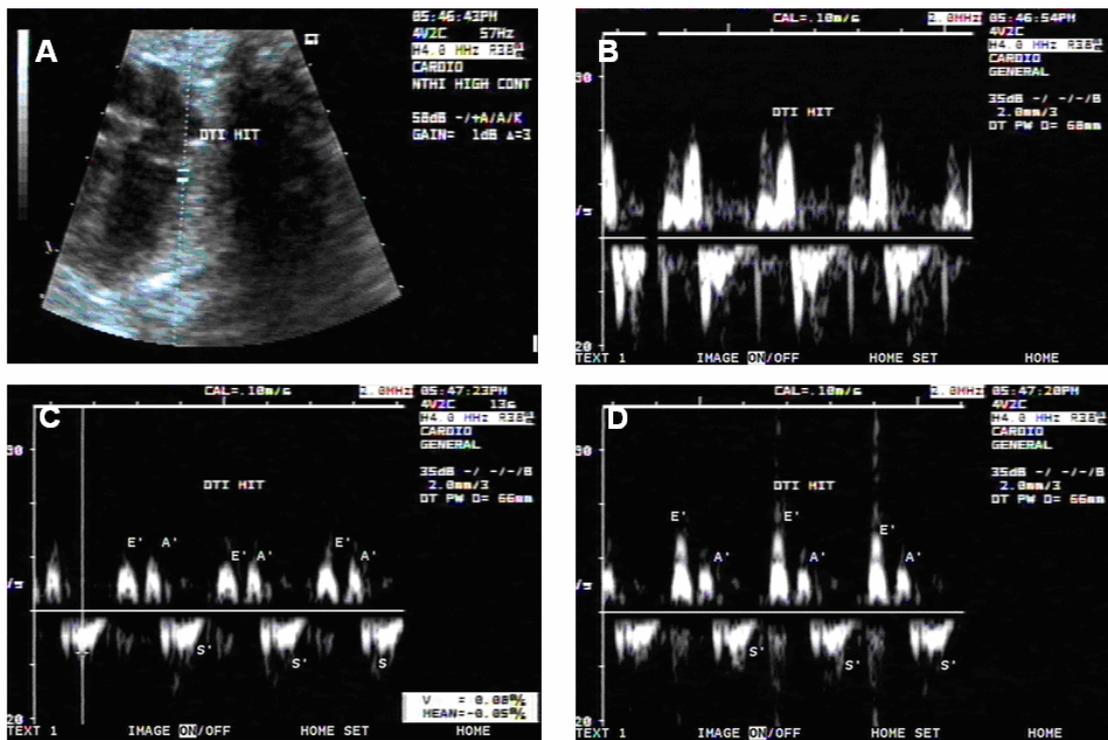
*ANOVA. Mean values indicated by the same letter differ significantly by the Tukey test ($\alpha = 5\%$). IUGR: intrauterine growth restriction; AGA: adequate for gestational age.

Table 6 – Reproducibility: concordance correlation coefficients for E/A and E'/A' ratios of intra- and interobserver measurements.

	INTRAOBSERVER CCC (95% CI)	INTEROBSERVER CCC (95% CI)
Conventional Doppler: E/A ratios	0,86 (0,66 to 0,95)	0,94 (0,86 to 0,98)
MTD: E'/A' ratios	0,92 (0,82 to 0,96)	0,96 (0,92 to 0,98)

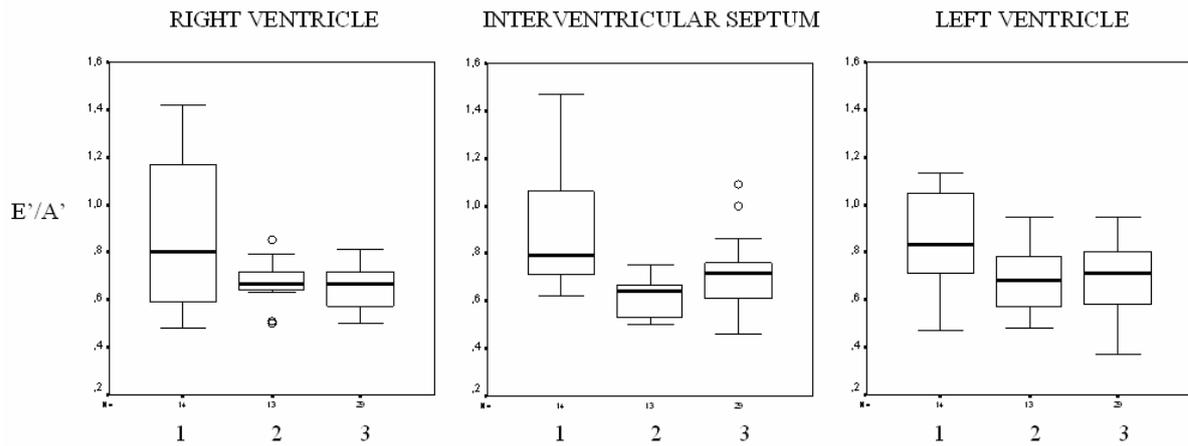
CCC: concordance correlation coefficient; CI: confidence interval; MTD: myocardial tissue Doppler.

Figure 1 – Myocardial tissue Doppler. The position of the sample is shown in the basal myocardial left lateral ventricular wall (A). MTD curves are shown with a normal E'/A' ratio (B), abnormal E'/A' ratio of 0.9 (C), and a severely abnormal E'/A' ratio higher than 1 (D).



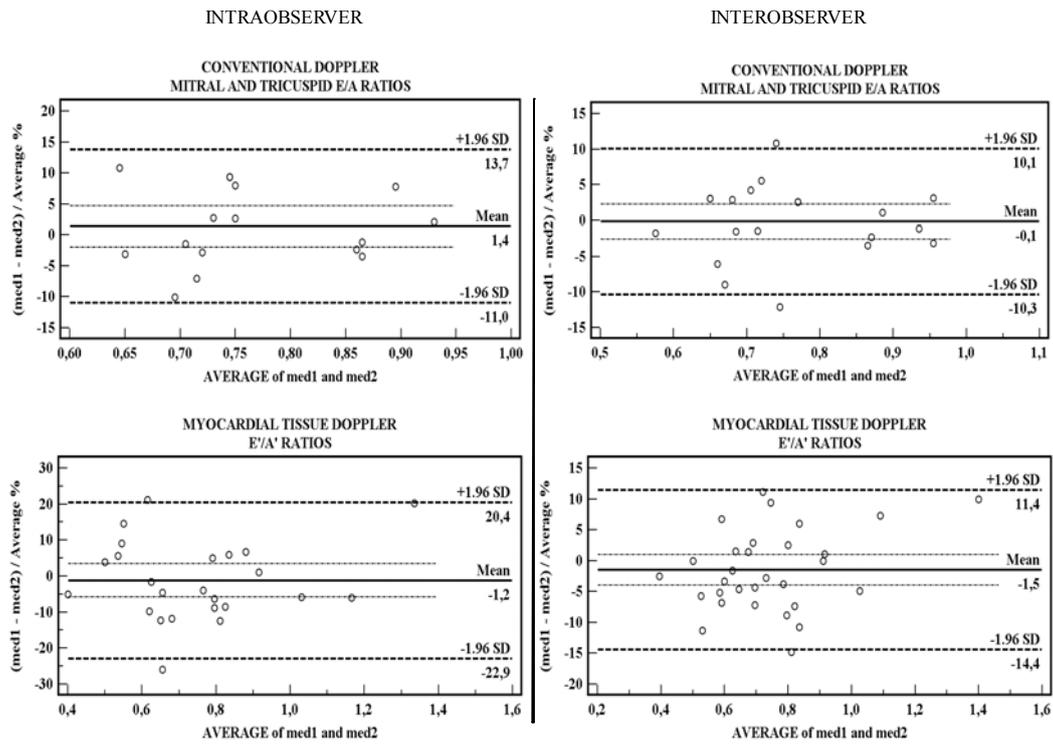
MTD: myocardial tissue Doppler.

Figure 2 – Box Plots of E'/A' ratio at different myocardial positions in IUGR fetuses (group 1), AGA fetuses from hypertensive mothers (group 2), and AGA fetuses from healthy mothers (group 3).



IUGR: intrauterine growth restriction; AGA: adequate for gestational age.

Figure 3 – Bland-Altman charts showing intraobserver and interobserver measurements. Conventional Doppler atrioventricular E/A ratios and myocardial tissue Doppler E'/A' ratios were measured.



ANEXOS**Anexo 1****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação da função cardíaca diastólica em fetos com crescimento intra-uterino restrito.

1. Você está sendo convidada a participar de um estudo que analisa a função cardíaca de seu bebê através de um exame: a ecografia do coração.
2. Esse estudo também será realizado em bebês com desenvolvimento normal, para podermos comparar os resultados.
3. Estamos certos que nosso trabalho irá contribuir para uma melhor compreensão e acompanhamento de bebês que apresentem alteração no seu crescimento.
4. Você receberá todas as informações a respeito do exame. Não existe nenhuma contra-indicação para fazê-lo durante a gravidez,além de ser muito importante para a avaliação do coração do bebê.
5. Você terá liberdade para recusar a colaborar com o estudo em qualquer fase. Isto não afetará a continuidade de seu acompanhamento pré-natal com os seus médicos.
6. Você está decidida a participar do estudo? Se você assinar este termo de consentimento significa que você entendeu todas as informações contidas neste formulário e que decidiu ser voluntária no nosso trabalho.

Santa Maria, RS, _____

Assinatura da gestante

Caso você não seja alfabetizada ou seja menor de 18 anos, uma pessoa responsável assinará este termo, significando que você decidiu ser voluntária após ter entendido todas as informações contidas neste formulário.

Santa Maria, RS, _____

Assinatura do responsável – RG nº

Responsável pela pesquisa: Dr. Alexandre Antonio Naujorks

Telefones para contato: (55) 3220 8519 ou 3028 7300

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO

NOME: _____

Idade: ____ Registro: _____ Médico: _____

Endereço: _____ Fone: _____

Hábitos de vida: Tabagismo sim () não () Quantos cigarros/dia? _____

Etilismo sim () não () Drogas sim () não ()

Antecedentes pessoais: _____

História familiar: _____

História obstétrica: G __ P __ A __ C __ Peso dos RNs: _____

Uso de anovulatórios: sim () não () Parou há quanto tempo? _____

GRAVIDEZ ATUAL

DUM: _____ DPP: _____ Data 1ª ecografia: _____

Bem datada? _____ Idade gestacional: _____

Peso inicial: _____ Peso atual: _____ Altura: _____

Pressão arterial: _____ Hto: _____ Hb: _____ Sorologia: _____Diabetes: sim () não () não avaliado ()Outra patologia: _____**ECOGRAFIA OBSTÉTRICA:**

IG _____ CA _____ CF _____ CA/CF _____

Peso fetal: _____ Placenta: _____ CIUR sim () não ()

Doppler artéria cerebral média (IR): _____

Doppler artéria umbilical (IR): _____ Relação AU/ACM: _____

Pulsatilidade na veia umbilical: () sim () não

ANEXO 3

RESULTADOS DA ECOCARDIOGRAFIA

a) Exame morfológico cardíaco: normal () alterado ()

b) DOPPLER NA VALVA MITRAL:

onda E: _____ cm/seg onda A: _____ cm/seg

relação E/A : _____

e) DOPPLER NA VALVA TRICÚSPIDE:

onda E: _____ cm/seg onda A: _____ cm/seg

Relação E/A : _____

g) DOPPLER TISSULAR MIOCÁRDICO:

anel mitral anterior: E' _____ cm/s A' _____ cm/s E'/A':

anel mitral posterior: E' _____ cm/s A' _____ cm/s E'/A':

anel tricúspide: E' _____ cm/s A' _____ cm/s E'/A':

h) RELAÇÃO E/E' : anel mitral anterior: _____ anel tricúspide: _____

i) ÍNDICE DE EXCURSÃO DO SEPTUM PRIMUM: _____

A paciente preenche os critérios de inclusão na pesquisa?

Sim () Não () Grupo _____ Data do exame: _____