

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**COMPORTAMENTO DO FLUXO VENOSO
PULMONAR DURANTE O CICLO RESPIRATÓRIO
FETAL**

KELI CHEMELLO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil, 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**COMPORTAMENTO DO FLUXO VENOSO
PULMONAR DURANTE O CICLO RESPIRATÓRIO
FETAL**

KELI CHEMELLO

Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky

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

Porto Alegre, Brasil, 2007.

**Na vida executamos um caminho de ida,
o mundo todo à nossa frente,
tantas possibilidades,
tanta coisa para descobrir...**

Paulo José

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Orlando e Marlene**, por me incentivarem e vibrarem com as
minhas conquistas.

À minha irmã, **Alessandra**, pela garra, disposição e presença constante.

Ao meu irmão, **Diego**, que de forma peculiar soube incentivar.

Ao **Paulo Ortiz Junior**, namorado, amigo, companheiro, colega.

AGRADECIMENTOS

Ao professor orientador, **Dr. Paulo Zielinsky**, um agradecimento especial, por ter acreditado em mim, pela busca constante do conhecimento, a alegria com as novas descobertas e os ensinamentos, que permitiram me tornar uma pessoa melhor.

À Mestre **Estela Horowitz**, pelo incentivo e amizade.

Aos meus mestres, **Cora Firpo, Estela Horowitz, Joice Bertoletti, Lucia Pellanda, Luiz Henrique Nicoloso, Nestor Daudt, Paulo Zielinsky e Raul Rossi** pelos ensinamentos, amizade, companheirismo, discussões de casos e rounds.

À **Ana Paula Miranda**, uma grande amiga, pela colaboração.

A **Alice Nunes e Isadora** por entenderem e apoiarem o meu projeto.

À **Lovaine Rodrigues**, colega de pós-graduação, pela colaboração.

A **Lucianne, Deco e Georgia** meu muito obrigado.

Aos meus **colegas de pós-graduação**, novos pesquisadores na busca incessante do conhecimento.

E a todos que de alguma forma colaboraram para a realização desta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. ECOCARDIOGRAMA FETAL.....	14
1.2. FUNÇÃO CARDÍACA FETAL.....	23
1.2.1. A FUNÇÃO SISTÓLICA FETAL.....	25
1.2.2. A FUNÇÃO DIASTÓLICA FETAL.....	26
1.2.3. AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DIASTÓLICA.....	28
1.2.4. O FLUXO VENOSO PULMONAR.....	32
1.3. MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS FETAIS.....	34
1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	39
2. OBJETIVOS.....	41
2.1. OBJETIVO GERAL.....	41
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	41
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	42
3.1. DELINEAMENTO.....	42
3.2. POPULAÇÃO.....	42
3.3. AMOSTRA.....	42

3.4. TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DA <i>DOPPLER</i> -ECOCARDIOGRAFIA	
FETAL.....	43
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4. BIBLIOGRAFIA.....	45
5. ARTIGO.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Onda pré-sistólica
D	Onda diastólica
High-PRF	Alta frequência de repetição
IC/FUC	Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia
IP	Índice de pulsatilidade
IPVP	Índice de pulsatilidade da veia pulmonar
MRFs	Movimentos respiratórios fetais
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
REM	<i>Rapid eye movements</i> (sono rápido)
S	Onda sistólica
S/D	Razão sístole/ diástole
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Corte de quatro câmaras do coração fetal.....	17
Figura 2- Corte de quatro câmaras do coração fetal ao <i>Doppler</i> a cores.....	17
Figura 3- Veia pulmonar direita.....	22
Figura 4- <i>Doppler</i> pulsado do fluxo venoso pulmonar.....	22
Figura 1 (artigo)- Veia pulmonar direita e fluxo venoso pulmonar.....	58
Figura 2 (artigo)- Comparação entre as medianas dos grupos apnéia e MRF.....	59
Figura 3 (artigo)- Índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar fetal em apnéia e durante os MRF.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (artigo): Fluxo venoso pulmonar fetal em apnéia e durante os movimentos respiratórios.....	57
---	----

RESUMO

Introdução- Os movimentos respiratórios têm influência na circulação fetal. Sua presença indica um sistema nervoso intacto, não deprimido, refletindo o bem-estar do concepto.

Acredita-se que, em apnéia, a pressão exercida pelos órgãos intratorácicos no coração fetal, em particular os pulmões não expandidos, limita a distensibilidade ventricular.

O padrão de fluxo das veias pulmonares, um parâmetro para avaliação Doppler-ecocardiográfica da função diastólica fetal, é determinado pelos eventos que ocorrem do lado esquerdo do coração, sendo influenciado pelas mudanças dinâmicas na pressão do átrio esquerdo criadas pela contração e pelo relaxamento do átrio e do ventrículo esquerdos.

A impedância ao fluxo da veia pulmonar para o átrio esquerdo é representada pelo índice de pulsatilidade.

Objetivo- Testar a hipótese de que o índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar fetal é menor na presença dos movimentos respiratórios fetais do que em apnéia.

Métodos- Examinados 22 fetos normais de mães sem doença sistêmica, em apnéia (controles) e na presença de movimentos respiratórios fetais (casos). Os fetos foram examinados pela ecocardiografia pré-natal com *Doppler* e mapeamento de fluxo em cores. O índice de pulsatilidade da veia pulmonar foi obtido colocando-se a amostra volume do *Doppler* pulsado sobre a veia pulmonar superior direita ou inferior esquerda, e aplicando-se a fórmula velocidade máxima (sistólica ou diastólica)-velocidade pré-sistólica/velocidade média.

Resultados- Os fetos apresentaram idade gestacional média de $28,9 \pm 2,9$ semanas. Na avaliação realizada nos fetos em apnéia as médias das velocidades sistólica, diastólica e

pré-sistólica foram, respectivamente, $0,35 \pm 0,08$ m/s, $0,26 \pm 0,07$ m/s, $0,09 \pm 0,03$ m/s. Na avaliação realizada na presença de movimentos respiratórios fetais as médias das velocidades sistólica, diastólica e pré-sistólica foram, respectivamente, $0,33 \pm 0,1$ m/s, $0,28 \pm 0,08$ m/s, $0,11 \pm 0,04$ m/s. O índice de pulsatilidade da veia pulmonar médio, nos fetos em apnéia, foi de $1,25 \pm 0,23$ (1,69 a 0,82), e na presença de movimentos respiratórios fetais foi de $0,97 \pm 0,2$ (1,53 a 0,61).

Conclusão- Demonstramos significante diminuição da impedância ao fluxo venoso pulmonar, representada pelo índice de pulsatilidade vascular, durante os movimentos respiratórios fetais, refletindo modificações da dinâmica atrial esquerda e da melhora complacência ventricular esquerda.

Palavras-chave: ecocardiografia fetal, função diastólica fetal, fluxo venoso pulmonar fetal, índice de pulsatilidade da veia pulmonar.

ABSTRACT

Introduction- Respiratory movements influence fetal circulation. Their presence indicates an intact, non-depressed nervous system, reflecting a good fetal clinical status.

In apnea, the pressure of intrathoracic organs on the fetal heart, mainly the non-expanded lungs, limits ventricular distensibility.

Flow pattern in pulmonary veins, a Doppler echocardiographic parameter in the assessment of fetal diastolic function, is determined by events occurring in the left heart and is influenced by dynamic changes in left atrial pressures created by left atrium and ventricle contraction and relaxation.

Impedance to pulmonary venous flow to the left atrium is represented by the pulsatility index.

Objective- To test the hypothesis that fetal pulmonary venous flow pulsatility index is lower during fetal respiratory movements than in apnea.

Methods- Twenty-two normal fetuses of mothers without systemic disease were examined in apnea (controls) and in the presence of fetal respiratory movements (cases). Fetuses were examined by prenatal Doppler echocardiography with color flow mapping. The pulsatility index of the pulmonary vein was obtained placing the pulsed Doppler sample volume over the right upper or left lower pulmonary vein, and applying the formula [maximum velocity (systolic or diastolic)–pre-systolic velocity]/mean velocity.

Results- Mean gestational age was 28.9 ± 2.9 weeks. During fetal apnea, mean systolic, diastolic and pre-systolic velocities were, respectively, 0.35 ± 0.08 m/s, 0.26 ± 0.07 m/s and 0.09 ± 0.03 m/s. In the presence of fetal respiratory movements, mean systolic, diastolic and pre-systolic velocities were, respectively, 0.33 ± 0.1 m/s, 0.28 ± 0.08

m/s and 0.11 ± 0.04 m/s. Pulsatility index pulmonary vein in apnea was 1.25 ± 0.23 (1.69 to 0.82), and during fetal respiratory movements it was 0.97 ± 0.2 (1.53 to 0.61).

Conclusion- We showed a significant reduction in impedance of pulmonary venous flow, represented by pulmonary vein pulsatility index, during fetal respiratory movements, reflecting modifications of the left atrial dynamics and enhancement of left ventricular compliance.

Key words: fetal echocardiography, fetal diastolic function, fetal pulmonary venous flow, pulsatility index of the pulmonary vein.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ECOCARDIOGRAMA FETAL

A melhoria assistencial do acompanhamento pré-natal, a monitorização do crescimento e da vitalidade fetal e a incorporação da ultra-sonografia morfológica como um procedimento de rotina na gestação foram passos fundamentais para o diagnóstico pré-natal das alterações fetais.

Entre as malformações fetais enquadram-se as congênicas, dentre as quais as malformações cardíacas são as mais comuns. As malformações cardíacas ocorrem em 8 a 12 para cada 1000 nascidos vivos. Acredita-se que essa incidência seja dez vezes maior quando consideramos os abortos e natimortos (MOSS - ADAMS 2001).

O advento e o domínio da circulação extracorpórea trouxe avanço no desenvolvimento da cirurgia cardíaca, com maiores perspectivas de sobrevida aos pacientes portadores de cardiopatias congênicas. Atualmente, há técnicas descritas para a abordagem cirúrgica de todo o tipo de malformação.

A evolução da técnica cirúrgica, do instrumental e do suporte de terapia intensiva tem permitido uma abordagem cirúrgica cada vez mais precoce, abreviando os efeitos sistêmicos e pulmonares, em longo prazo, determinados pelas alterações circulatórias secundárias às malformações cardíacas congênicas (SILVA *et al.*, 2003).

A cardiologia fetal é muito dependente da imagem. Tendo a ecocardiografia apresentado nas últimas décadas um grande avanço como método diagnóstico de imagem, a sua incorporação na avaliação do coração fetal, bem como o uso de todas as suas modalidades, era esperado, proporcionando à cardiologia pediátrica a possibilidade de mudar a história natural das cardiopatias congênicas (MATTOS 1999; SILVA *et al.* 2003; ZIELINSKY *et al.* 2004).

Dessa forma, a ecocardiografia tornou-se a ferramenta básica para o desenvolvimento da cardiologia fetal, permitindo o diagnóstico intra-uterino das malformações cardiovasculares, de arritmias e de distúrbios funcionais do coração. Em algumas situações a intervenção no período intra-uterino tornou-se possível (ALLAN *et al.* 1995; LOPES *et al.* 1996; MIZRAHI *et al.* 2006; KOHL *et al.* 2006; KOHL *et al.* 2007).

Algumas cardiopatias congênitas necessitam de tratamento médico ou cirúrgico imediatamente após o nascimento, tendo desse modo o ecocardiograma fetal um papel importante no planejamento perinatal, com influência significativa na evolução e no prognóstico dos pacientes (ZIELINSKY *et al.* 2004).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o ecocardiograma fetal em todas as gestações (GUIMARÃES *et al.* 2004), pois se sabe que, aproximadamente, 90% das cardiopatias congênitas ocorrem em gestantes sem nenhum fator de risco, e os índices de diagnóstico das cardiopatias congênitas em vida fetal ainda são muito pequenos se dependente apenas da ultra-sonografia obstétrica. No entanto, por falta de recursos técnicos e financeiros, essa não é a realidade e o ecocardiograma fetal tem sido realizado apenas em situações que levam em conta os fatores de risco. Os fatores de risco para cardiopatia fetal são: história familiar de cardiopatia congênita, doenças metabólicas, exposição a teratógenos, uso de inibidores da prostaglandina, rubéola, doenças autoimunes e erros inatos do metabolismo. Os fatores de risco fetais são: alterações observadas na ecografia obstétrica, anormalidade extracardíaca ou cromossômica, arritmias, hidropisia, alteração da translucência nucal (MATTOS 1999; ZIELINSKY *et al.* 2004). Os recém-natos concebidos através de fertilização *in vitro* têm apresentado uma prevalência elevada de cardiopatias congênitas, tornando esta uma indicação adicional para realização de ecocardiograma fetal (HAUSEN 2002).

Diante dessa realidade, não se pode mais aceitar que a descoberta de uma cardiopatia congênita de repercussão seja postergada, e o questionamento familiar sobre a possibilidade do diagnóstico pré-natal tem sido cada vez mais freqüente.

O ecocardiograma fetal é realizado em gestantes a partir da 18ª semana de gestação, por via transabdominal.

A avaliação do coração fetal segue a rotina de análise segmentar seqüencial da anatomia do coração assim como na ecocardiografia pediátrica (ZIELINSKY *et al.* 1985).

Após a definição da posição fetal dentro do útero materno, para orientar o examinador no sentido de estabelecer as relações esquerda-direita, superior-inferior e anterior-posterior, passa-se a avaliar o tórax fetal, a posição e o tamanho do coração dentro do tórax.

As quatro janelas acústicas do modelo tradicional transtorácico são utilizadas: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal, que podem ser obtidas através do abdome materno, além de inúmeras incidências não disponíveis após o nascimento.

A imagem de quatro câmaras deve ser identificada, dois átrios, aproximadamente do mesmo tamanho, o átrio esquerdo é identificado por ser a estrutura mais posterior próxima a aorta descendente, contendo em seu interior a membrana da fossa oval, (Figura 1). Deve-se avaliar a mobilidade da membrana da fossa oval e a direção do fluxo sangüíneo pelo forame oval, que é sempre da direita para a esquerda e laminar. Definem-se as conexões venosas sistêmica e pulmonar. A conexão atrioventricular é avaliada identificando-se dois ventrículos, sendo o ventrículo direito aquele que contém a banda moderadora muscular, que deve estar contralateral ao átrio já definido como esquerdo. As dimensões de ambos os ventrículos devem ser similares. As valvas atrioventriculares devem ser visualizadas em movimento de abertura e fechamento. A integridade do septo interventricular (Figura 2), a

saída do ventrículo esquerdo, a valva aórtica e a aorta com o arco aórtico serão identificadas, assim como artéria pulmonar emergindo do ventrículo direito e o ângulo de cruzamento das grandes artérias (ZIELINSKY *et al.* 1985; MATTOS 1999; BUDORICK *et al.* 2000).

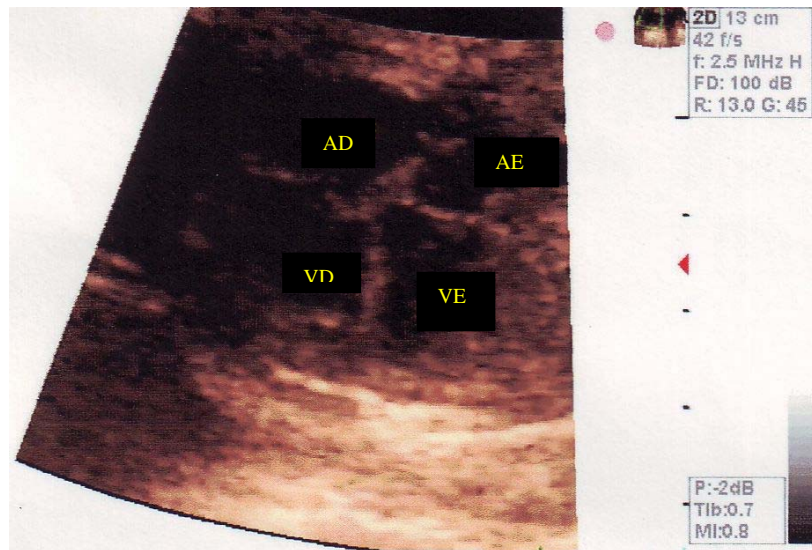


Figura 5- Corte de quatro câmaras do coração fetal.

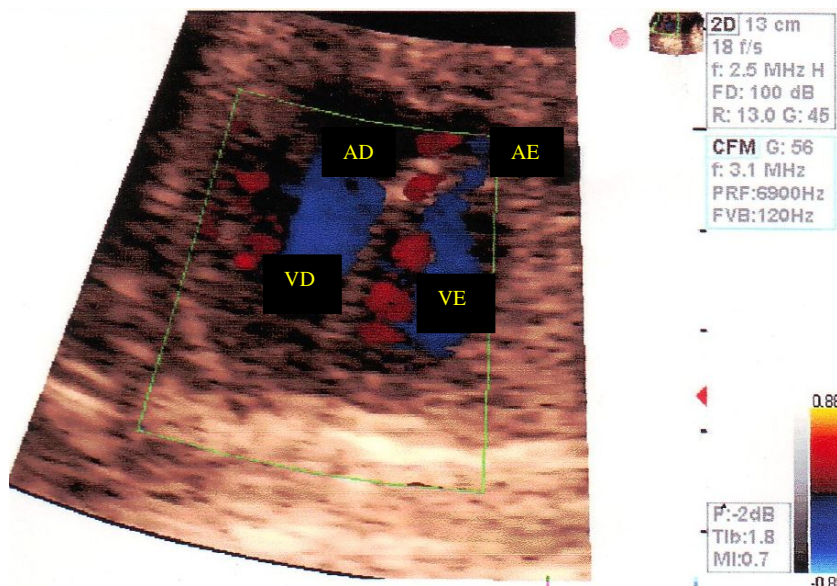


Figura 6- Corte de quatro câmaras do coração fetal ao Doppler a cores.

O ecocardiograma modo-M permite um registro gráfico das estruturas cardíacas e de sua movimentação, permitindo avaliar, simultaneamente, as atividades atrial e ventricular, e assim definir o ritmo cardíaco normal e anormal (ZIELINSKY 1996; MATTOS 1999).

O *Doppler*-ecocardiograma permite a análise da função de diversas estruturas cardíacas, através da medida dos fluxos transvalvares, pelo forame oval, venosos sistêmico e pulmonar, e no arco ductal.

O *Doppler* pode ser integrado com a imagem bidimensional em cada uma das suas modalidades: *Doppler* pulsado, *Doppler* contínuo, *Doppler* mapeamento de fluxo em cores e *Doppler* tissular (OTTO 2000; MORCEF 2001).

O feixe de ultra-som quando intercepta as hemácias em movimento sofre dispersão retrógrada. O retorno do sinal ao transdutor em diferentes frequências permite estimar a velocidade e o sentido do fluxo sanguíneo. A mudança de frequência do sinal de *Doppler* é a base do *Doppler*-ecocardiograma.

O ângulo entre o feixe de ultra-som e o fluxo é importante para calcular a velocidade do fluxo de sangue. Quando o fluxo está em paralelo com o feixe de ultra-som, no sentido do transdutor ou no sentido contrário, é possível registrar os desvios de frequência Doppler, o que não é possível quando o feixe de ultra-som estiver perpendicular ao fluxo, pois o cosseno do ângulo entre o feixe de ultra-som e o fluxo participa do cálculo da velocidade do fluxo, e sendo o cosseno de 90° igual a zero, não há como registrar o desvio da frequência Doppler (OTTO 2000; MORCEF 2001).

O uso do Doppler no ecocardiograma deve ter o feixe de ultra-som alinhado o mais paralelo possível com a direção do fluxo, de modo que possamos atribuir o valor 1 ao

coseno de 0° ou 180° . Tentativas no sentido de corrigir o ângulo em paralelo de até 20° não comprometem de maneira significativa o registro da velocidade do fluxo de sangue, mas correções maiores que 20° podem resultar em erro significativo (OTTO 2000; MORCEF 2001).

Com o uso do Doppler é possível determinar o sentido do fluxo de sangue, sua velocidade ou desvio de frequência, e a amplitude do sinal.

O Doppler pulsado permite amostragem das velocidades do fluxo de sangue em uma profundidade intracardíaca específica-volume de amostragem. Existe um limite máximo para a avaliação de frequência ou velocidade que pode ser medida com o Doppler pulsado. Quando este limite é ultrapassado ocorre o fenômeno de *aliasing*, que é a inversão de sinal, uma situação de ambigüidade na velocidade e/ou direção do sinal. Métodos podem ser usados para corrigir o *aliasing* como: o Doppler contínuo, o aumento da frequência de repetição de pulsos, que é o ciclo do transdutor constituído por transmitir-esperar-receber, ao máximo para a profundidade usada, o aumento do número do volume de amostragem (Doppler *high-PRF*), o uso de um transdutor com menor frequência, o desvio a linha de base (OTTO 2000; MORCEF 2001).

O Doppler contínuo usa dois cristais de ultra-som, um transmitindo e o outro recebendo continuamente o sinal de ultra-som. A principal vantagem é que se podem registrar variações de frequência muito elevadas, com exatidão. A desvantagem é que sinais de todo o feixe de ultra-som são registrados simultaneamente (OTTO 2000; MORCEF 2001).

O mapeamento do fluxo em cores baseia-se nos princípios do ecocardiograma com Doppler pulsado, são avaliados diversos volumes de amostragem ao longo da linha de amostragem, gerando uma imagem bidimensional do fluxo cardíaco. As velocidades são

exibidas numa escala de cor mostrando o fluxo em direção ao transdutor em vermelho e o fluxo em direção contrária ao transdutor em azul, com a gradação da cor indicando a velocidade até o limite de *Nyquist*, que corresponde ao limite máximo de frequência que pode ser reproduzido. O fenômeno de *aliasing* também pode estar presente neste caso, quando o fluxo não for laminar, ou for laminar com alta velocidade, sendo incluída uma cor adicional, geralmente o verde, para exibir esse fenômeno (OTTO 2000; MORCEF 2001).

Na avaliação Doppler-ecardiográfica da função diastólica se obtém curvas que relacionam tempo e velocidade de enchimento ventricular. A medida da velocidade do fluxo mitral e tricúspide permite avaliar o volume do fluxo de entrada ventricular durante a diástole, o qual é dependente do gradiente de pressão atrioventricular. Essa medida não permite determinações diretas da função diastólica, mas permite obter informações sobre o relaxamento e a complacência ventricular (MIYAKE *et al.* 2001).

Informações sobre o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo são obtidas a partir do registro dos fluxos mitral, que reflete o gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdos, e das veias pulmonares, que diz respeito ao enchimento do átrio esquerdo (ZIELINSKY 2006).

A curva de velocidade do fluxo mitral é obtida através do Doppler pulsado, colocando-se a amostra volume entre os bordos dos folhetos mitrais durante a diástole, cuidando-se para um adequado alinhamento do feixe de ultra-som, em um corte de quatro câmaras.

A curva de enchimento do ventrículo esquerdo apresenta contorno bifásico. A onda E representa a fase de enchimento rápido e é seguida de um período de desaceleração, quando o registro se aproxima da linha de base. Um período de fluxo de baixa velocidade se segue, quando as pressões no átrio e ventrículo igualam-se, a diástase, e a onda A,

relativa a contração atrial. As alterações no relaxamento ventricular vão se refletir na fase de enchimento rápido, onda E, e as alterações na complacência ventricular refletem na fase de enchimento lento e de contração atrial (ZIELINSKY *et al.* 2004).

As medidas obtidas através do Doppler do fluxo mitral são: a velocidade da onda E, o tempo de desaceleração da curva de velocidade da onda E, a velocidade da onda A e a duração da onda A.

O registro do fluxo das valvas atrioventriculares, no feto, mostra uma onda monofásica no início da gestação, sendo possível identificação da curva bifásica a partir da 10^a semana de gestação. O perfil de enchimento diastólico evidencia uma velocidade mais elevada na onda A do que na fase inicial de enchimento, com uma relação E/A menor do que um durante toda a vida fetal (REED *et al.* 1986; HARADA *et al.* 1997; ZIELINSKY 2006).

A curva de velocidade do fluxo venoso pulmonar pode ser obtida através de um corte de quatro câmaras posicionando a amostra volume do Doppler pulsado na junção da veia pulmonar com o átrio esquerdo, conforme mostra a Figura 3. O registro do fluxo venoso pulmonar tem contorno trifásico, com um pico sistólico, um pico diastólico e um pico pré-sistólico, que é anterógrado no feto normal (ZIELINSKY *et al.* 2003).

Através do Doppler do fluxo venoso pulmonar podemos medir a onda sistólica (S), a onda diastólica (D), a onda pré-sistólica (A), e o índice de pulsatilidade da veia pulmonar (IPVP), (Figura 4), (ZIELINSKY *et al.* 2003).

O índice de pulsatilidade é calculado pela razão: velocidade máxima [(sistólica ou diastólica)-velocidade pré-sistólica]/velocidade média.



Figura 7- Veia pulmonar direita.

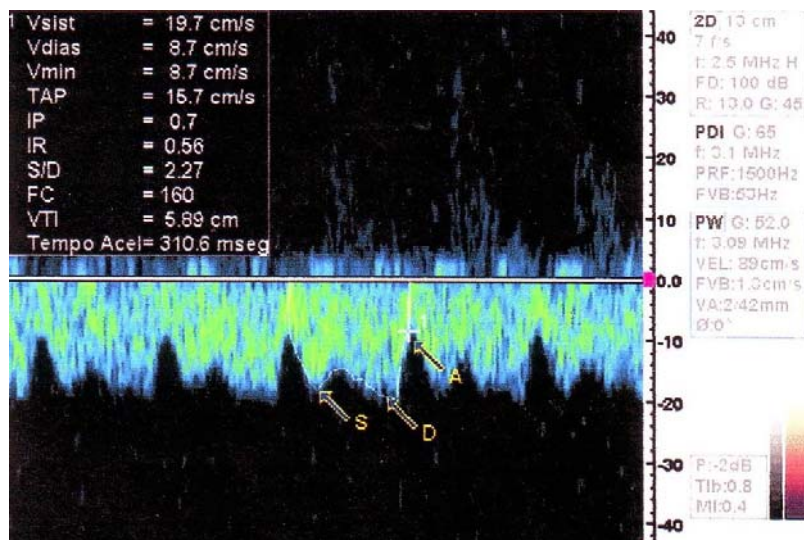


Figura 8- Doppler pulsado do fluxo venoso pulmonar.

Na avaliação da função diastólica do ventrículo direito avaliamos a curva de velocidade do fluxo tricúspide, com características semelhantes à curva de velocidade do fluxo mitral, e o fluxo pelo ducto venoso.

A curva de velocidade do fluxo no ducto venoso apresenta-se trifásica ao Doppler, com um pico sistólico (S), um pico diastólico (D), em situações normais menor que o sistólico, e um pico pré-sistólico (A), normalmente anterógrado. O índice de pulsatilidade no ducto venoso também pode ser medido, usando-se a mesma razão para o cálculo na veia pulmonar (ZIELINSKY *et al.* 2004).

O fluxo pelo forame oval também é um parâmetro que está sendo usado para avaliação da função diastólica fetal, pois apresenta características vasculares, sendo trifásico, com as ondas sistólica (S) e diastólica (D) anterógradas e a onda pré-sistólica (A) retrógrada. O índice de pulsatilidade do forame oval é mais alto do que o da veia pulmonar e o do ducto venoso, devido à onda pré-sistólica retrógrada, e é um indicador da impedância venosa ao fluxo oxigenado proveniente da veia umbilical e do ducto venoso, dependente da pressão atrial esquerda e da complacência do ventrículo esquerdo (ZIELINSKY *et al.* 2004).

O objetivo fundamental do diagnóstico pré-natal das anomalias cardíacas é influenciar de forma positiva o prognóstico de fetos e neonatos com distúrbios graves do sistema cardiovascular.

1.2. FUNÇÃO CARDÍACA FETAL

O estudo ecocardiográfico com Doppler da circulação fetal e placentária contribuiu para a melhor compreensão da fisiologia materna e fetal.

Na vida fetal, as comunicações existentes entre a circulação sistêmica e a circulação pulmonar: o forame oval, o canal arterial, o ducto venoso e a placenta, promovem diferenças anatômicas e funcionais entre a circulação fetal e a pós-natal. Na vida fetal a

circulação está disposta em paralelo, enquanto na vida pós-natal ela passa a funcionar em série (MATTOS 1999).

No feto, o sangue saturado da veia umbilical alcança o coração através do ducto venoso, que apresenta um fluxo trifásico de alta velocidade, no coração o fluxo do ducto venoso atinge diretamente o átrio esquerdo através do forame oval. O retorno venoso da veia cava superior que chega ao ventrículo direito e atinge a artéria pulmonar é desviado, em sua maioria, pelo canal arterial à circulação sistêmica, apenas 8% atinge a circulação pulmonar. A troca de gases se faz ao nível da placenta (SALUM 2004).

O débito cardíaco depende da capacidade do coração de contração e relaxamento a cada ciclo cardíaco. A função sistólica corresponde às características contráteis do miocárdio, dependente da pré-carga e da pós-carga, responsáveis pelo volume de ejeção ventricular através dos grandes vasos, e tem seu papel bastante reconhecido no aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. A função diastólica é a capacidade de expansão do miocárdio ventricular permitindo a entrada de sangue, mas, somente nos últimos anos, começou a receber importância pelo seu papel nas alterações funcionais nos diferentes tipos de cardiopatia, quando se demonstrou que alterações funcionais nesta fase do ciclo cardíaco contribuem de forma importante para o aparecimento de sintomas em pacientes cardiopatas. As alterações diastólicas, por vezes, precedem as alterações sistólicas em alguns casos, com implicações clínicas no tratamento precoce desses pacientes (ZIELINSKY 2006).

Sabe-se que o miocárdio sofre alterações estruturais ao longo da vida fetal, e os mecanismos destas alterações, ainda desconhecidos, podem ajudar a elucidar completamente a função miocárdica.

Muitas contradições existem entre o presente e o passado da fisiologia cardiovascular, a demonstração de maior tensão de repouso no miocárdio fetal comparado com o miocárdio adulto, na espécie humana, confirmados pela quantificação de sarcômeros fetais e filamentos celulares, o papel da inervação simpática, o status dos receptores beta-adrenérgicos (PACILEO *et al* 1994; YIMING *et al* 2002; OPITZ *et al* 2004; LAHMERS *et al* 2004; WAKER *et al* 2004).

O desempenho sistólico do coração fetal é muito pouco alterado durante toda a gestação, devido à característica da circulação em paralelo, e o débito ventricular combinado praticamente não muda (KENNY *et al* 1986). Na vida fetal, a diástole assume um curso diferente, as proteínas contráteis apresentam sua maior expressão na função miocárdica.

1.2.1. A FUNÇÃO SISTÓLICA FETAL

A lei de Frank-Starling aplica-se ao feto, com algumas limitações devido à maior rigidez miocárdica na vida intra-uterina. As variações da pré e da pós-carga tem papel fundamental na contratilidade miocárdica fetal, e a função sistólica é dependente da função diastólica. Sendo assim, quando o volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumenta, a contratilidade miocárdica aumenta, proporcionalmente.

Na mensuração da função sistólica do coração fetal avaliamos a contratilidade do miocárdio através da fração de encurtamento circunferencial, a fração de ejeção, o tempo de contração isovolumétrico, o índice Tei e a derivada da pressão em relação ao tempo (ZIELINSKY 2006).

1.2.2. A FUNÇÃO DIASTÓLICA FETAL

A função diastólica tem seu papel na morbidade e na mortalidade das cardiopatias ainda pouco conhecido, e não há um método preciso conhecido para a sua avaliação.

A ecocardiografia fetal, através do Doppler, é uma alternativa útil para análise da função diastólica fetal, além de ser uma técnica não invasiva.

A diástole compreende uma seqüência de eventos que estão relacionados entre si. A diastologia é o estudo da função diastólica, relaxamento ventricular e dinâmica de enchimento dos ventrículos integrada à prática clínica (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

A diástole cardíaca compreende o período de tempo entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas atrioventriculares, e é dividido em quatro fases: relaxamento isovolumétrico, fase de enchimento rápido, fase de enchimento lento, e contração atrial (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

O relaxamento isovolumétrico é o período entre o fechamento da valva semilunar e a abertura da valva atrioventricular. Nesta fase não há entrada de fluxo nos ventrículos, por isso o volume ventricular permanece inalterado (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

A fase de enchimento rápido inicia-se com a abertura da valva atrioventricular, nesta fase a velocidade do fluxo atrioventricular apresenta uma aceleração precoce, a qual relaciona-se com o relaxamento ventricular, até atingir o pico (NISHIMURA *et al.* 1989; FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

A terceira fase é a de enchimento lento ou diástase, cuja velocidade de fluxo é determinada pela complacência ventricular. O tempo de desaceleração quantifica a

diminuição da velocidade de enchimento nesta fase, quando o ventrículo atingiu determinado volume e pressão (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

A contração atrial, no final da diástole, é responsável pelo enchimento ventricular tardio, que em condições normais corresponde a 20-25% do fluxo atrioventricular (BRECKER *et al.* 1996).

1.2.2.1. REVISÃO DE ALGUNS CONCEITOS IMPORTANTES PARA SE COMPREENDER A DIASTOLOGIA.

Relaxamento é um processo ativo, com alto consumo de energia, para a remoção dos íons cálcio do citoplasma dos miócitos, permitindo a dissociação do complexo contrátil, pelo qual as fibras miocárdicas retornam às suas condições pré-contráteis de força e comprimento. A constante de tempo de relaxamento (“Tau”) quantifica o relaxamento com volume ventricular constante (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

Complacência é uma função passiva do ventrículo que indica distensibilidade durante o enchimento, sua propriedade de apresentar determinada alteração de pressão para um determinado aumento de volume durante o enchimento ventricular. Pequenas modificações na pressão ventricular, em condições normais, representam variações significativas no volume ventricular (GROSSMAN *et al.* 1976).

Rigidez miocárdica é a resistência que o músculo cardíaco oferece a se distender, quando submetido a determinadas forças. A rigidez ventricular, que é o inverso da complacência, é função da rigidez miocárdica, da espessura da parede ventricular e da geometria do ventrículo (MIRSKY *et al.* 1976).

Logo após a abertura da valva mitral observa-se que a pressão ventricular continua a cair, mesmo com o aumento do volume do ventrículo esquerdo, o que se deve ao fenômeno

de recuo elástico, ao qual é atribuído um efeito de sucção diastólica. Nessa fase ocorre a mínima pressão diastólica, que pode ser até mesmo negativa (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

O efeito coronariano erétil é quando ocorre efeito nas propriedades diastólicas, devido ao enchimento das artérias coronárias na diástole, alterando o volume da rede coronariana (FIRPO; SALUM 2004; ZIELINSKY 2006).

O estudo da função diastólica na vida fetal considera o período da embriogênese, com fatores genéticos e epigenéticos interferindo na cardiogênese. Na função diastólica do feto há a interferência de mecanismos reguladores da distensibilidade ventricular, e a disfunção diastólica pode ser associada com morte embrionária (ZHOU *et al.* 2003; ISHIWATA *et al.* 2003).

A compressão extrínseca do coração exercida pelos órgãos extracardíacos do feto reduz a reserva funcional do miocárdio, afetando o relaxamento miocárdico (GRANT *et al.* 1992; MIYAGUE *et al.* 1997).

A compactação do miocárdio, a quantificação da massa miocárdica e o espessamento da parede ventricular são estudados na tentativa de se esclarecer melhor os aspectos da diastologia fetal (ZHOU *et al.* 2003; ISHIWATA *et al.* 2003).

1.2.3. AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

Através da ecocardiografia, vários parâmetros e índices de Doppler têm sido utilizados para a avaliação da função diastólica com o intuito de melhorar o diagnóstico, esclarecer o prognóstico e acompanhar o efeito de intervenções terapêuticas. Temos à disposição: o registro do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), o Doppler dos fluxos mitral e tricúspide, o Doppler do fluxo das veias pulmonares e técnicas relativamente

novas, como a determinação não invasiva da tau (constante do tempo de relaxamento), o modo-M colorido e o Doppler tissular. Essas técnicas permitem inferir informações sobre o relaxamento e a complacência ventriculares (ZIELINSKY 2006).

A avaliação da função diastólica inicialmente levou em consideração os fluxos atrioventriculares, através das valvas mitral e tricúspide, usando o Doppler. Mas, no feto, só a partir da décima semana de idade gestacional pode-se observar um fluxo bifásico pelas valvas atrioventriculares (REED *et al.* 1986; MIYAKE *et al.* 2001). Durante toda a gestação, a relação das ondas E/A é menor do que um, em fetos normais (REED *et al.* 1986).

A velocidade da onda E, na avaliação dos fluxos mitral e tricúspide, reflete o relaxamento ventricular, sua velocidade é baixa em fetos jovens e vai aumentando ao longo da gestação, podendo por vezes significar um aumento relativo da massa ventricular em idades gestacionais precoces, talvez explicados pelo processo de compactação do ventrículo esquerdo (REED *et al.* 1986).

O fato de o coração fetal ser mais rígido e menos complacente, pelo seu maior conteúdo de colágeno, talvez explique o fato da onda A ser dominante na gestação, já que após o nascimento esse padrão de fluxo atrioventricular representa uma diminuição da complacência ventricular.

No feto, as características peculiares da circulação tornam os métodos tradicionais de avaliação da função diastólica insuficientes. Os ventrículos esquerdo e direito são interdependentes nesta fase da vida, sendo o forame oval o elo entre eles. Assim o retorno venoso pela veia cava inferior, o tamanho do forame oval, o fluxo venoso pulmonar, e a função diastólica do ventrículo direito são elementos que colaboram para a função diastólica do ventrículo esquerdo. Enquanto, o fluxo da porção cefálica do feto, através da

veia cava superior, o fluxo da veia cava inferior que não foi direcionado para o forame oval, o tamanho do forame oval, e a função diastólica ventricular esquerda são os elementos importantes na determinação da função diastólica do ventrículo direito. Dessa forma, podemos avaliar a função diastólica do ventrículo direito estudando as curvas de fluxo pelas veias umbilicais, pela veia cava inferior, pelas veias hepáticas, e pelo ducto venoso. Situações como: compressão extracardíaca, bloqueio atrioventricular total, taquiarritmia supraventricular, cardiopatias estruturais com alteração do enchimento ventricular podem alterar a função diastólica do ventrículo direito, demonstrada pelo aparecimento de alterações dos fluxos venosos no feto, exemplos: aumento do fluxo reverso pré-sistólico na veia cava inferior ou nas veias hepáticas, diminuição ou reversão do fluxo pré-sistólico no ducto venoso, entre outros (ZIELINSKY *et al.* 2004; ZIELINSKY 2006).

Para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo, métodos alternativos ao Doppler do fluxo transmitral estão sendo estudados. A mobilidade do *septum primum*, o encurtamento global do átrio esquerdo, o fluxo no ducto venoso, o fluxo pelo forame oval, o Doppler tecidual das paredes ventriculares, e a impedância do fluxo venoso pulmonar (ZIELINSKY *et al.* 2004).

O forame oval tem um importante papel na circulação fetal, comunicando as circulações direita e esquerda. A membrana que o guarda, o *septum primum*, tem sua dinâmica alterada em situações que comprometem a complacência e o relaxamento ventricular esquerdo, já que essas alterações se refletem na pressão atrial esquerda (ZIELINSKY *et al.* 2001; ZIELINSKY *et al.* 2004).

Zielinsky *et al* estudaram a excursão do *septum primum* em uma situação de redução da complacência e do relaxamento ventricular esquerdo, a hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas, e em uma situação de aumento da complacência e do

relaxamento ventricular esquerdo, a respiração fetal. A excursão do *septum primum* era mensurada através do índice de excursão obtido pela razão entre o deslocamento linear máximo do *septum primum* ao final da diástole e o máximo diâmetro atrial esquerdo. O índice de excursão do *septum primum* foi maior durante a presença de movimentos respiratórios fetais, e menor nos fetos com hipertrofia miocárdica pelo diabetes materno (ZIELINSKY *et al.* 2001).

O fluxo pelo forame oval também é objeto de estudo para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo. O índice de pulsatilidade do fluxo pelo forame oval também reflete a complacência do ventrículo esquerdo (EYCK *et al.* 1990; ZIELINSKY 2006).

Outro parâmetro que vem sendo estudado na tentativa de elucidar a função diastólica fetal é o encurtamento global do átrio esquerdo. Estudos realizados em adultos, portadores de miocardiopatia hipertrófica, sugerem que anormalidades da função diastólica do ventrículo esquerdo podem ser estudadas pelo modo-M do átrio esquerdo. Usando, novamente, a hipertrofia miocárdica presente em fetos de mães diabéticas como um exemplo de redução da complacência e do relaxamento ventricular esquerdo, calculou-se a fração de encurtamento atrial esquerdo pela razão diâmetro telessistólico-diâmetro pré-sistólico/diâmetro telessistólico, verificando-se uma fração de encurtamento global do átrio esquerdo menor nestes casos, do que em fetos sem hipertrofia (ZIELINSKY *et al.* 2004).

O fluxo no ducto venoso tem papel fundamental na hemodinâmica fetal, ele leva o sangue rico em oxigênio, proveniente da placenta, diretamente ao átrio esquerdo. O índice de pulsatilidade pelo ducto venoso representa a impedância sofrida por ele durante o ciclo cardíaco, tendo sido demonstrado por Zielinsky *et al* que situações que reduzem a complacência e o relaxamento do ventrículo esquerdo aumentam o índice de pulsatilidade

do fluxo pelo ducto venoso, podendo relacionar-se a alterações da função diastólica fetal (ZIELINSKY *et al.* 2004).

1.2.4. O FLUXO VENOSO PULMONAR

Hong Y *et al* relataram que o fluxo venoso pulmonar mantém-se contínuo das veias pulmonares para o átrio esquerdo em todos os ciclos cardíacos, com picos bifásicos: um durante a sístole e outro durante a diástole (HONG *et al.* 1999).

No feto, o padrão de fluxo pelas veias pulmonares se caracteriza por apresentar uma onda sistólica, uma onda diastólica e uma onda pré-sistólica, durante a contração atrial, (Figura 4), (ZIELINSKY *et al.* 2003). O baixo fluxo sanguíneo pela circulação pulmonar e a capacitância reduzida do sistema pulmonar, devido à grande resistência vascular pulmonar na gestação, são os responsáveis por essa alteração (BETTER *et al.* 1999).

O padrão de fluxo das veias pulmonares é determinado pelos eventos que ocorrem do lado esquerdo do coração, sendo influenciado pelas mudanças dinâmicas na pressão do átrio esquerdo criadas pela contração e pelo relaxamento do átrio e do ventrículo esquerdo (BREZINKA *et al.* 1999; CROWE *et al.* 200; LENZ *et al.* 2002; LENZ *et al.* 2002; LENZ *et al.* 2006; MACKLON *et al.* 1999; MICHELFELDER *et al.* 2005).

Zielinsky *et al.*, em 2004, estudaram o índice de pulsatilidade da veia pulmonar nos fetos de mães diabéticas e não-diabéticas, com base na idéia de que um ventrículo esquerdo menos complacente aumentaria a impedância ao fluxo pré-sistólico na veia pulmonar, correspondente a fase de contração atrial e, conseqüentemente, aumentaria o índice de pulsatilidade nesse vaso. Demonstrou-se que o índice de pulsatilidade da veia pulmonar é maior nos fetos de mães diabéticas, sugerindo que o diabetes materno compromete a função diastólica fetal (ZIELINSKY *et al.* 2004).

Zielinsky *et al*, em 2003, também demonstraram que o índice de pulsatilidade da veia pulmonar é relacionado inversamente com o diâmetro do vaso onde ele é obtido. Devendo ser obtido na junção veno-atrial, onde sua medida é menor (ZIELINSKY *et al*. 2003).

Em fetos, para se obter o registro do fluxo venoso pulmonar utiliza-se o corte apical de quatro câmaras e um recurso conhecido como *zoom*, em região do átrio esquerdo, próximo às veias pulmonares. A amostra-volume é posicionada na veia pulmonar, geralmente a do lobo superior direito, na junção veno-atrial (Figura 3).

O índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar é calculado pela razão: velocidade máxima (pico sistólico ou diastólico)-velocidade mínima (pico pré-sistólico)/velocidade média (ZIELINSKY *et al*. 2003).

1.3. MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS FETAIS

No homem, a história dos movimentos respiratórios fetais (MRFs) confunde-se com a da ultra-sonografia, método que permite observar os movimentos fetais respiratórios e corporais (LEWIS *et al.* 1979; KAPLAN *et al.* 1983).

A atividade respiratória no útero é um tipo de exercício isométrico que condiciona a musculatura envolvida para o desenvolvimento da função que se vai iniciar após o nascimento. Trocas gasosas não são parte do fenômeno, assim como a expansão alveolar (LEWIS *et al.* 1979; KAPLAN *et al.* 1983).

Evidências clínicas e experimentais mostram que os movimentos respiratórios fetais são necessários para o desenvolvimento normal dos pulmões do feto (LEWIS *et al.* 1979; KAPLAN *et al.* 1983).

O principal evento no ciclo respiratório fetal é a contração do diafragma. Quando isso ocorre, no início da inspiração, a pressão intratorácica cai e, como os pulmões cheios de líquido não se podem expandir, a caixa torácica retrai-se, fenômeno notado, com mais intensidade na parte distal do esterno. Ao mesmo tempo ocorre ligeira cifose na espinha torácica, o que empurra a parede abdominal para fora. Durante o relaxamento do diafragma, na expiração, o tórax e o abdome fetal reassumem suas formas originais. Quando observados através do ultra-som, em corte longitudinal, os contornos do tórax e abdome, durante os movimentos respiratórios fetais, movem-se em direções opostas, fornecendo a aparência típica de respiração em gangorra (LEWIS *et al.* 1979).

O controle dos movimentos respiratórios fetais está relacionado, muito provavelmente, ao estado de alerta do sistema nervoso central e subordinado às influências, voluntárias ou comportamentais, que podem se iniciar no córtex ou no centro ativador pontino, onde o sono-REM se origina (LEWIS *et al.* 1979; KAPLAN *et al.* 1983). A

presença dos movimentos respiratórios fetais indica um sistema nervoso intacto, não deprimido, refletindo, assim, o bem-estar fetal (TRUDINGER *et al.* 1979).

A respiração, tanto do feto quanto do recém-nascido, é principalmente diafragmática, com mínima participação da musculatura intercostal e os impulsos são gerados pelo centro respiratório medular, seguindo via nervo frênico para o diafragma. Mesmo os fetos apresentam variação do ritmo respiratório quando estão acordados, ou durante o sono, em seus diferentes estágios, mostrando a influência do sistema nervoso nos movimentos respiratórios fetais (LEWIS *et al.* 1979; KAPLAN *et al.* 1983).

Os movimentos respiratórios fetais, tanto em animais como na espécie humana, são episódicos, séries de incursões respiratórias entremeadas por períodos de apnéia. Os períodos de apnéia, em fetos normais, são bastante variáveis, podendo durar até 60 minutos. A frequência dos movimentos respiratórios fetais em gestações normais, no último trimestre, varia entre 50 e 60 respirações por minuto (LEWIS *et al.* 1979).

A observação dos movimentos respiratórios fetais iniciou na década de 70. Os movimentos respiratórios fetais começaram a ser estudados a partir da observação direta da movimentação do tórax, expandindo-se, antes de cortar o cordão umbilical de fetos de cordeiros (DAWES *et al.* 1970). Outros métodos, como o posicionamento de eletrodos de pressão eletromagnéticos implantados na traquéia fetal, a eletromiografia do diafragma e a condução do nervo frênico também foram usados (KAPLAN *et al.* 1983).

A injeção de eritrócitos marcados com “sódio cromo 51” no líquido amniótico foi o primeiro método usado para demonstrar movimentos respiratórios fetais em humanos, e mostrou que após um período de um a dois dias, apenas os aparelhos respiratório e digestivo do feto apresentavam a solução marcada (DUENHOLTER *et al.* 1973).

Outros métodos foram sendo usados para o estudo dos movimentos respiratórios de fetos humanos: a tocodinamometria, a ultra-sonografia modo-A, mas somente a ultra-sonografia bidimensional em tempo real permitiu uma visualização clara do tórax fetal, com acurácia para detectar os movimentos respiratórios fetais.

Platt et al demonstraram que a presença dos movimentos respiratórios fetais, com um episódio de no mínimo 60 segundos em 30 minutos de observação, refletia o bem-estar fetal (PLATT *et al.* 1978; TRUDINGER *et al.* 1979; COSMI *et al.* 2003). A ausência dos movimentos respiratórios, no entanto, não significa comprometimento fetal, já que são de caráter episódico, podendo se tratar apenas da periodicidade normal.

Patrick et al estabeleceram os padrões da movimentação respiratória fetal em 1980, quando mediram continuamente, por 24 horas, nas últimas 10 semanas de gestação, os movimentos respiratórios fetais, em gestantes e fetos normais. Essa avaliação realizada entre 30-31, 34-35, e 38-39 semanas, demonstrou que os fetos desenvolvem movimentos respiratórios em cerca de 30% do tempo. O período em que os fetos apresentam menos apnéia relaciona-se com as refeições maternas, sendo assim, as gestantes não foram observadas em um período de até 3 horas após a ingesta (PATRICK *et al.* 1980; COSMI *et al.* 2003; FLORIDO *et al.* 2005).

Na ultra-sonografia bidimensional, os movimentos respiratórios fetais podem ser observados a partir da vigésima semana de idade gestacional. Antes dessa fase, é difícil diferenciar os movimentos corporais do feto dos movimentos da caixa torácica. Mas sabe-se que os movimentos respiratórios fetais se iniciam, precocemente, por volta das 11 semanas de gestação. Inicialmente, os movimentos respiratórios fetais são irregulares, tornando-se regulares após 36 semanas, quando o padrão torna-se similar ao do recém-nascido (COSMI *et al.* 2003; FLORIDO *et al.* 2005).

Estados não fisiológicos podem alterar a movimentação respiratória fetal. Trabalhos usando fetos animais mostraram que diminuição na PaO_2 em 6mmHg diminui os movimentos respiratórios fetais, e em 8mmHg ou mais os fetos apresentam apnéia prolongada ou *gasping* (MANNING *et al.* 1979). Hipoglicemia moderada e acidose também diminuem a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios em fetos de cordeiros. A hipercapnia apresenta, no entanto, um efeito diferente, aumentando a incidência e a amplitude dos movimentos respiratórios (KAPLAN *et al.* 1983; COSMI *et al.* 2003).

Como situações metabólicas, certas drogas e substâncias ingeridas pela gestante podem estimular ou deprimir a movimentação respiratória fetal, através do seu efeito no sistema nervoso do feto. Estimulantes do sistema nervoso central, como cafeína e isoproterenol aumentam os movimentos respiratórios fetais, enquanto, os barbitúricos, os anestésicos, a morfina e até mesmo a ingestão de álcool têm efeito contrário (KAPLAN *et al.* 1983).

O mesmo fenômeno observado em recém-nascidos e crianças pode ser visto nos fetos próximos do termo, um aumento da frequência cardíaca fetal durante a inspiração (KAPLAN *et al.* 1983).

A presença dos movimentos respiratórios em fetos no último trimestre da gestação é usado nos dias de hoje como parâmetro de bem-estar fetal, visto que períodos prolongados de apnéia no feto foram associados com retardo do crescimento intra-uterino e índices de Apgar menores do que 7 no quinto minuto de vida (TRUDINGER *et al.* 1979).

Os movimentos respiratórios fetais têm influência na circulação fetal. Miyague et al identificaram significativo aumento da complacência ventricular durante um episódio de movimentos respiratórios fetais, porque a pressão exercida pelos órgãos intratorácicos, em

particular os pulmões não expandidos, no coração fetal limita a distensibilidade ventricular (MIYAGUE *et al.* 1997).

Observa-se modificação do padrão da curva de velocidade do fluxo mitral, com aceleração da velocidade de pico e relação E/A semelhante ao padrão pós-natal, em fetos com soluços, os quais também têm efeito na complacência ventricular.

1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

A ecocardiografia é o método de eleição para avaliação do coração fetal, por ser um método não invasivo e que permite quantificar as funções sistólica e diastólica fetais. Entretanto, não há um método que se possa chamar de padrão ouro quando se trata da função diastólica, e, como vimos, muitos métodos estão sendo pesquisados na tentativa de encontrá-lo.

A saúde fetal pode ser avaliada pela observação prolongada dos movimentos respiratórios do feto utilizando a ultra-sonografia bidimensional. Já foi demonstrado que os movimentos respiratórios fetais são esporádicos e ocorrem em cerca de 30% do período respiratório nas últimas dez semanas de gestação (PATRICK *et al.* 1980).

A análise da respiração fetal, cujo reflexo na melhora da função diastólica ventricular esquerda, por aumento do enchimento ventricular, já foi demonstrada através de curvas de fluxo transmitral, vêm sendo utilizada como modelo fisiológico de aumento da complacência e do relaxamento ventricular.

A análise do comportamento da movimentação do *septum primum* durante a respiração fetal foi objeto de modelo da análise da função diastólica fetal, utilizado por Zielinsky *et al.* Neste estudo foram avaliados 28 fetos normais, sendo mensurado o índice de excursão do *septum primum*, durante o período de apnéia e de movimentos respiratórios fetais, sendo confirmada a hipótese conceitual de que a excursão é maior durante os movimentos respiratórios.

Miyague *et al* estudando fetos durante o ciclo respiratório, demonstraram que o movimento inspiratório está associado com significativo aumento na complacência ventricular esquerda, mensurado através do tempo de desaceleração, e na pressão de enchimento ventricular, mensurado através da integral de velocidade-tempo. A melhora na

complacência e na pressão de enchimento reflete mudanças no retorno venoso e no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, secundárias à queda na pressão intratorácica durante a respiração fetal (MIYAGUE *et al.* 1997).

No feto, altas pressões ventriculares direitas e diminuição da complacência ventricular esquerda podem contribuir para o enchimento ventricular esquerdo limitado.

Entretanto, uma diminuição da pós-carga ventricular direita, promovendo um melhor enchimento ventricular esquerdo pode explicar, parcialmente, um aumento no débito cardíaco esquerdo em fetos de carneiro, ventilados no útero (DAWES *et al.* 1970).

A pressão pericárdica também pode limitar o enchimento ventricular. A membrana pericárdica, os pulmões e a caixa torácica regulam a pressão pericárdica (MIYAGUE *et al.* 1997). Em fetos de carneiro, a ventilação diminui a pressão pericárdica e aumenta o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (DAWES *et al.* 1970).

As modificações do fluxo venoso pulmonar, secundárias às alterações da expansão ventricular, durante os movimentos respiratórios fetais, são o objeto de estudo dessa dissertação.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a função diastólica ventricular esquerda, através do uso do Doppler venoso pulsátil em veias pulmonares, em fetos normais de gestantes sem condição patológica diagnosticada, em apnéia e na presença de movimentos respiratórios, com o intuito de detectar a influência do ciclo respiratório na impedância ao esvaziamento das veias pulmonares no átrio esquerdo.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Testar a hipótese de que o índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar fetal é menor durante o período em que os movimentos respiratórios fetais estão presentes, do que durante o período de apnéia.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO

Realizou-se um estudo transversal, controlado, contemporâneo, em que o fator em estudo foram os movimentos respiratórios fetais e o desfecho as alterações no índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar.

3.2. POPULAÇÃO

Fetos de gestantes com idade gestacional entre 25 e 35 semanas, encaminhadas de forma seqüencial e não intencional, por indicação clínica de seu médico assistente, à Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, ou participantes do Programa de Rastreamento Pré-Natal de Cardiopatias Fetais do IC/FUC.

As gestantes que concordaram em participar do estudo assinaram termo de consentimento informado, permitindo a gravação e utilização de suas imagens para os fins da pesquisa.

3.3. AMOSTRA

A amostra constituiu-se de fetos únicos, entre a 25^a e a 35^a semanas de gestação, sem anormalidades cardíacas, cromossômicas, ou alterações funcionais, cujas mães não apresentassem condições patológicas sistêmicas ou obstétricas evidenciadas pelos exames pré-natais, até o momento do estudo.

O estudo foi realizado no período de agosto de 2005 a novembro de 2006. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IC/FUC.

3.4. TÉCNICA PARA REALIZAÇÃO DA DOPPLER-ECOCARDIOGRAFIA FETAL

Os equipamentos utilizados para a avaliação Doppler-ecocardiográfica do fluxo venoso pulmonar foram: o ecocardiógrafo da marca Acuson, modelo Aspen, equipado com transdutores de ativação eletrônica dos cristais do tipo multifrequenciais, linear e convexo, e o ecocardiógrafo da marca Siemens, modelo Cypress, equipado com transdutor linear de 7mHz. Esses aparelhos tem a capacidade de produzir imagens bidimensionais, modo-M, Doppler, mapeamento de fluxo em cores e Doppler tissular.

Os exames ecocardiográficos fetais foram abrangentes, seguindo as abordagens sequenciais segmentar, iniciando-se na região umbilical materna, e procurando como referenciais anatômicos à espinha dorsal, o fígado e o *septum primum* fetais. Determinado o *situs* atrial, a posição do coração no tórax, o tipo e o modo das conexões atrioventriculares e ventrículo-arteriais, o arco aórtico e o arco ductal, era realizado o corte apical de quatro-câmaras, posicionando-se a amostra-volume do Doppler pulsado junto ao orifício da veia pulmonar superior direita ou inferior esquerda, na sua junção com o átrio esquerdo.

A análise do fluxo venoso pulmonar foi realizada durante o período de apnéia e na presença de movimentos respiratórios fetais, visando avaliar a influência do fenômeno fisiológico da respiração na função diastólica dos fetos. Foram obtidas três medidas do fluxo venoso pulmonar em apnéia e durante a presença de movimentos respiratórios, e a média das aferições foi utilizada para os cálculos estatísticos.

Os parâmetros do fluxo venoso pulmonar mensurados foram: a onda sistólica (S), a onda diastólica (D), a onda pré-sistólica (A) o índice sístole/diástole (S/D) e o índice de pulsatilidade (IP), que reflete a relação entre e diferença da velocidade máxima (sistólica ou

diastólica) e da velocidade mínima (pré-sistólica) e a velocidade média do fluxo venoso pulmonar.

Todos os ecocardiogramas fetais foram realizados pelo pesquisador principal, e gravados em fitas VHS.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos nos exames realizados foram submetidos a um tratamento estatístico. As medidas da função diastólica através do Doppler pulsado de veias pulmonares dos fetos no período de apnéia e respiração fetal foram comparadas pela média de três medidas consecutivas, através do teste t bicaudal de Student para amostras independentes. Todas as medidas são apresentadas com média \pm desvio-padrão, mediana e amplitude.

O p estatisticamente significativo considerado menor que 0,05.

Todos os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS versão 14.0.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Allan L D, Maxwell D J, Carminati M, Tynan M J. Survival after fetal aortic balloon valvoplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5 (2): 90-91.
2. Better D J, Apfel H D, Allan L D. Patterns of pulmonary venous blood flow in the hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Heart.* 1999; 81: 646-649.
3. Brecker SJD, Gibson DG. Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic function: implications for treatment. *Heart.* 1996; 76: 386-387.
4. Brezinka C, Laudy J A M, Ursem N T C, Hop W C J, Wladimiroff J W. Fetal pulmonary venous flow into the left atrium relative to diastolic and systolic cardiac time intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 191-195.
5. Budorick N E, Millman S L. New modalities for imaging the fetal heart. *Semin Perinatol.* 2000; 24 (5): 352-359.
6. Firpo C, Zielinsky P. Medidas ecocardiográficas, fluxos atrioventriculares e mobilidade do “*septum primum*”: modificações evolutivas e implicações funcionais em fetos normais e de mães diabéticas [tese]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação/ UFRGS, 2000: 160p.
7. Cosmi E V, Anceschi M M, Cosmi E, Piazzè J J, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Inter J Gynecol Obstet.* 2003; 80: 285-290.
8. Crowe D A, Allan L D. Patterns of pulmonary venous flow in the fetus with disease of the heart. *Cardiol Young.* 2001; 11: 369-374.
9. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al. Respiratory movements and paradoxical sleep in the fetal lamb. *J Physiol.* 1970; 210: 47-48.
10. Duenholter JH, Pritchard JÁ. Human fetal respiration. *Obstet Gynecol.* 1973; 42: 746-750.
11. Eyck J V, Stewart P A, Wladimiroff J W. Human fetal foramen ovale flow velocity waveforms relative to behavioral states in normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1239-42.
12. Florido J, Cortés E, Gutiérrez M, Soto V M, Miranda M T, Navarrete L. Analysis of fetal breathing movements at 30-38 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2005; 33: 38-41.
13. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 865-875.

14. Grant DA, Tyberg JV, Walker AM. Effects of external constraint on the fetal left ventricular function curve. *Am Heart J.* 1992; 123: 1601-1609.
15. Greenberg NL, Vandervoot PM, Thomas JD. Instantaneous diastolic transmitral pressure differences from Color M Mode echocardiography. *Am J Physiol.* 1996; 271: 1267.
16. Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int Med.* 1976; 84: 316-326.
17. Hahn H, Hoit B. Doppler echocardiography assessment and diastolic ventricular function: transmitral and pulmonary venous flow indices. *Pediatr Cardiol.* 1999; 10: 95-103.
18. Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, Mc Donald RW, Reller MD, Sahn DJ. Gestational age and growth related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 173-177.
19. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Inter J Cardiol.* 1999; 71: 227-234.
20. Hausen M, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects intra cytoplasmic injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 725-730.
21. Hong Y, Choi J. Doppler study on pulmonary venous flow in human fetus. *Fetal Diagn Ther.* 1999; 14 (2): 86-91.
22. Ishiwata T, Pu WT, Tevosian SH, Izumo S. Developmental changes in ventricular diastolic function correlate with changes in ventricular myoarchitecture in normal mouse embryos. *Circ Res.* 2003; 93 (9): 857- 865.
23. Kaplan M. Fetal breathing movements: an update for the pediatrician. *Am J Dis Child.* 1983; 137: 177-181.
24. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P, Saltzman D, Cartier M, Zollars L, Leatherman GF, St. John Sutton MG. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1986; 74: 1208-1216.
25. Kohl T, Tachatcheva K, Van de Vondel P, Gembruch U. Images in cardiovascular medicine. Intraamniotic fetal echocardiography: a new fetal cardiovascular monitoring approach during human fetoscopic surgery. *Circulation.* 2006; 114 (21): e 594-596.
26. Kohl T, Breuer J, Heep A, Wenningmann I, Weinbach J, Gembruch U. Fetal transesophageal echocardiography during arballon valvuplasthy for severe aortic valve stenosis at 28 + 6 weeks of gestation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134 (1): 256-257.

27. Lahmers S, Wu Y, Call D, Labeit S, Granzier H. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. *Circ Res* 2004; 94: 505-513.
28. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility in normal human fetuses. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 786-791.
29. Lenz F, Cahoui R. Changes in pulmonary venous Doppler parameters in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 63-70.
30. Lenz F, Machlitt A, Hartung J, Bollmann R, Chaoui R. Fetal pulmonary venous flow pattern is determined by left atrial pressure: report of two cases of left heart hypoplasia, one with patent and the other with closed interatrial communication. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 392-395.
31. Lewis P, Boylan P. Fetal breathing: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134: 587-598.
32. Lisauskas J, Singn J, Courtais. The relation of the peak Doppler wave to peak mitral annulus velocity ratio to diastolic function. *Ultrasound Med Biol.* 2001; 27: 499-507.
33. Lopes L M, Cha S C, Kajita L J, Aiello V D, Jatene A, Zugaib M. Ballon dilatation of the aortic valve in the fetus. A case report. *Fetal Diagn Ther.* 1996; 11 (4): 296-300.
34. Macklon N S, Laudy J A M, Mulder P G H, Wladimiroff J W. Behavior-State-Dependent Changes in Human Fetal Pulmonary Blood Flow Velocity Waveforms. *Obstetrics E Gynecology* 1999; 93: 184-188.
35. Manning F A, Platt L D. Maternal hypoxemia and fetal breathing movements. *Obstet and Gynecol.* 1979; 53: 758-760.
36. Mattos, S. O Coração Fetal. Ed Revinter, 1999.
37. Michelfelder E, Gomez C, Border W, Gottliebson W, Franklin C. Predictive Value of Fetal Pulmonary Venous Flow Patterns in Identifying the Need for Atrial Septoplasty in the Newborn With Left Ventricle. *Circulation* 2005; 112: 2974-2979.
38. Mirsky I. Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis.* 1976; 18: 277-308.
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 (2): 72-75.
40. Miyake T. Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. *Kurume Med J.* 2001; 48: 59-64.

41. Mizrahi-Arnaud A, Wilkins Haug L, Marshall A, Silva V. Maternal mirror syndrome after in utero aortic valve dilatation. A case report. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21 (5): 439-443.
42. Morcerf F A P. *Ecocardiografia uni-bidimensional, transesofágica e Doppler.* 2th ed. Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2001.
43. Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adults. 6^a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
44. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 71-81.
45. Opitz CA, Leake MC, Makarenko I, Benes V, Like WA. Developmentally regulated switching of titin size alters myofibrillar stiffness in the perinatal heart. *Circ Res* 2004; 94: 967-975.
46. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography.* 2nd ed. Sant Louis: WB Saunders Company, 2000.
47. Pacileo G, Palladini D, Russo MG, Calabro R. Echocardiographic assessment of diastolic function in normal human fetuses. *J Perinat Med* 1994; 22 (supl. 1): 43-45.
48. Paladini D, Lamberti A, Teodoro A, Arienzo M, Tartaglione A, Martinelli P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 530-535.
49. Patrick J, Challis J. Measurement of human fetal breathing movements in healthy pregnancies using a real-time scanner. *Semin Perinatol.* 1980; 4 (4): 275-286.
50. Platt LD, Manning FA, Leway M, Sipos L. Human fetal breathing: relationship to fetal condition. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132: 514.
51. Rasanem J, Wood D, 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: 1068-1073.
52. Reed K L, Sahn D J, Scagnelli S, Anderson C F, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8 (2): 391-395.
53. Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Brit J Obstet Gynecol.* 1988; 95: 65-69.

54. Salum M. A mobilidade do *septum primum* não depende do diâmetro do forame oval em fetos normais [dissertação]. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia; 2004.
55. Schmitt K, Tulzer G, Meri M, Aichom G, Grillenberg A, Wiesinger G,. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: Diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr*. 1995; 154: 201-204.
56. Silva C E S, Ferreira L D C, Mônaco C G, Gil M A, Peixoto L B, Leal S M B, Cordovil A, Ortiz J. O ecocardiograma no apoio à decisão clínica. 3th ed. Ed. Revinter; 2003.
57. Snyder F F, Rosenfeld M. Fetal respiration and its relation to abnormalities of the newborn. *Canadian Med Assoc J*. 1938; 338-339.
58. Trudinger B J, Gordon Y B, Grudzinskas J G, Hull M G R, Lewis P J, Arrans M E L. Fetal breathing movements and other tests of fetal wellbeing: a comparative evaluation. *Brit Med J*. 1979; 2: 577-579.
59. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff J W. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12: 33-38.
60. Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-up study from early intrauterine life to age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 849-858.
61. Walker JS, Tombe PP. Titin and the developing heart. *Circ Res* 2004; 94: 86.
62. Weiner Z, Efrat Z, Zimmer EZ, Itskovitz-Elder J. Fetal atrioventricular blood flow throughout gestation. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 659-662.
63. Wu Y, Bell SP, Trombitas K, Witt CC, Labeit S, LeWinter MM, Granzier H. Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness. *Circ Res* 2002; 106: 1384.
64. Zielinsky P. Distúrbios do ritmo cardíaco fetal. Detecção e conduta pré-natal. *Arq Bras Cardiol*. 1996; 66 (2) 83-86.
65. Zielinsky P. Echocardiographic assessment of fetal diastolic function: New Insights *Europace Supp*. 2002; 3 (Supl. A): A 125.
66. Zielinsky P. Função cardíaca fetal. In: Zielinsky P. *Cardiologia fetal: ciência e prática*. Porto Alegre: Ed. Revinter; 2006. p. 183-202.
67. Zielinsky P. O feto e a hermenêutica da diástole. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (6): 640-643.

68. Zielinsky P, Haertel J C, Lucchese F. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: Um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol.* 1985; 45: 129-144.
69. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso L H, Luchese S, Hatem D, Scheid M, et al. Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (1): 45-50.
70. Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, Buffé F, Miyague N, Aramayo A, Behle I, Espinosa S. Comportamento do Septum Primum durante a respiração fetal: Um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77 (Supl I): 59.
71. Zielinsky P, Nicoloso L H, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E I et al. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37: 31-36.
72. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica J L, Satler F, Nicoloso L H. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation.* 2003; 108: 2377-2380.
73. Zielinsky P, Piccoli A L, Gus EI, Mânica JL, Satler F et al. Pulsatilidade venosa pulmonary em fetos de mães diabéticas: Um estudo Doppler-ecocardiográfico pré-natal. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81: 600-603.
74. Zielinsky P, Sallum M, Satler F, Gus E I, Nicoloso L H, Manica J L, Piccoli A L. Mobility of the Septum Primum does not dependon the forâmen ovale diameter in normal fetuses. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (4): 304-307.
75. Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso L H, Piccoli A L, Gus E I, et al. Estudo do encurtamento global do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (6): 470-472.
76. Zhou YQ, Foster FS, Parkers R, Adamson SL. Developmental changes in left and right ventricular diastolic filling patterns in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (4): H1563- 1575.

5. ARTIGO

Comportamento do fluxo venoso pulmonar durante o ciclo respiratório fetal.**Keli Chemello, Paulo Zielinsky, Luiz Henrique Nicoloso, Marina Resener Moraes****Endereço para correspondência:**

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Unidade de Pesquisa - Dr. Paulo Zielinsky

Avenida Princesa Isabel, 395 – Santana – CEP 90620 001

Porto Alegre – RS

Fone/Fax: 0XX- 51- 32303636**E-mail:** zielinsky@cardiol.br

Os movimentos respiratórios têm influência na circulação fetal¹. Sua presença indica um sistema nervoso intacto, não deprimido, refletindo o bem-estar do conceito²⁻⁶.

O padrão de fluxo das veias pulmonares, um parâmetro para avaliação Doppler-ecocardiográfica da função diastólica fetal⁷⁻⁹, é determinado pelos eventos que ocorrem do lado esquerdo do coração, sendo influenciado pelas mudanças dinâmicas na pressão do átrio esquerdo criadas pela contração e pelo relaxamento do átrio e do ventrículo esquerdos^{7,10}. Neste trabalho, testamos a hipótese de que a impedância ao fluxo pré-sistólico na veia pulmonar, representada pelo índice de pulsatilidade, é menor na presença de movimentos respiratórios fetais, por melhora da complacência do ventrículo esquerdo.

MÉTODOS

Foram examinados de forma seqüencial e não intencional fetos de gestantes com idade gestacional entre 25 e 35 semanas, encaminhadas à Unidade de Cardiologia Fetal – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia por diversos serviços de obstetrícia de Porto Alegre.

Foram incluídos no estudo apenas fetos normais, cujas mães, sem patologia sistêmica, concordaram em assinar o termo de consentimento informado.

A amostra constituiu-se de 22 fetos examinados na presença de movimentos respiratórios. O grupo controle era composto dos mesmos pacientes da amostra examinados em apnéia fetal. Os fetos foram incluídos no estudo quando as imagens obtidas fossem consideradas de qualidade adequada.

Os equipamentos utilizados para a avaliação Doppler-ecocardiográfica do fluxo venoso pulmonar foram aparelhos Siemens modelos Aspen e Cypress, equipados com transdutores setoriais de 2,25 a 4 MHz, e convexo de 4 a 7 MHz, com capacidade para

produzir imagens bidimensionais, modo-M, Doppler, mapeamento em cores e Doppler tissular.

Os exames ecocardiográficos fetais foram abrangentes, seguindo a abordagem sequencial segmentar¹¹⁻¹³. A análise de fluxos foi feita com Doppler pulsado, mapeamento de fluxo em cores e Power Doppler, considerando-se que o fluxo na veia pulmonar possui fase sistólica, diastólica e pré-sistólica^{8, 9, 13, 14} (Figura 1). O índice de pulsatilidade da veia pulmonar foi obtido de acordo com técnica já descrita^{8, 9, 11, 15}, colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado sobre a veia pulmonar superior direita, ou inferior esquerda, o mais próximo possível de sua junção com o átrio esquerdo, aplicando-se a fórmula (velocidade máxima (sistólica ou diastólica) – velocidade mínima (pré-sistólica)/velocidade média. Para uma adequada obtenção das curvas de velocidade do fluxo foram utilizadas escalas de 0,2m/s e filtros de 50 a 100 MHz e consideradas as medidas realizadas em apnéia fetal e na presença de movimentos respiratórios fetais, após cinco ciclos, correspondentes à média de 3 aferições.

Os movimentos respiratórios foram considerados presentes quando observada movimentação rítmica da parede torácica e do diafragma, em oposição à da parede abdominal, conforme técnica já descrita^{3, 6, 16}.

Todos os ecocardiogramas foram gravados em fitas VHS. Considerando-se a reprodutibilidade já estabelecida da técnica para avaliação Doppler-ecocardiográfica dos índices de fluxo venoso pulmonar¹⁷, as variabilidades intra-observador e interobservador não foram calculadas.

Os dados foram comparados pelo teste “t” bicaudal de Student para amostras independentes. O nível de significância estatística considerado foi de 0,05.

RESULTADOS

Os 22 fetos avaliados apresentaram idade gestacional entre 25 e 34 semanas, com média de $28,9 \pm 2,9$ semanas.

Na avaliação realizada nos fetos em apnéia as velocidades sistólica, diastólica e pré-sistólica variaram, respectivamente, de 0,24 a 0,52 m/s (média de $0,35 \pm 0,08$ m/s, mediana de 0,32 m/s), de 0,14 a 0,43 m/s (média de $0,26 \pm 0,07$ m/s, mediana de 0,25 m/s), de 0,05 a 0,15 m/s (média de $0,09 \pm 0,03$ m/s, mediana de 0,09 m/s). Na avaliação realizada na presença de movimentos respiratórios fetais as velocidades sistólica, diastólica e pré-sistólica variaram, respectivamente, de 0,18 a 0,53 m/s (média de $0,33 \pm 0,1$ m/s, mediana de 0,29 m/s), de 0,16 a 0,44 m/s (média de $0,28 \pm 0,08$ m/s, mediana de 0,26 m/s), de 0,06 a 0,21 m/s (média de $0,11 \pm 0,04$ m/s, mediana de 0,10 m/s). O índice de pulsatilidade da veia pulmonar médio, nos fetos em apnéia, foi de $1,25 \pm 0,23$ (1,69 a 0,82), e na presença de movimentos respiratórios fetais foi de $0,97 \pm 0,2$ (1,53 a 0,61). Observou-se significância estatística na diferença da medida da onda pré-sistólica, em apnéia e na presença de movimentos respiratórios fetais, com $p = 0,012$, e na medida do índice de pulsatilidade, com $p < 0,0001$ (Tabela 1).

As figuras 2 e 3 apresentam o índice de pulsatilidade de todos os fetos avaliados, em apnéia e na presença de movimentos respiratórios fetais.

DISCUSSÃO

Através da ecocardiografia fetal, vários parâmetros e índices de Doppler têm sido utilizados para a avaliação da função diastólica⁷, com o intuito de melhorar o diagnóstico, esclarecer o prognóstico e acompanhar o efeito de intervenções terapêuticas. Métodos alternativos ao Doppler do fluxo transmitral estão sendo estudados para avaliação

da função diastólica fetal^{7, 9, 11, 18-20}, já que as características peculiares da circulação do feto tornam os métodos tradicionais insuficientes.

Demonstramos significativa diminuição da impedância ao fluxo venoso pulmonar, representada pelo índice de pulsatilidade da veia pulmonar, durante os movimentos respiratórios fetais. Acredita-se que, em apnéia, a pressão exercida pelos órgãos intratorácicos no coração fetal, em particular os pulmões não expandidos, limita a distensibilidade ventricular¹. A melhora na complacência e na pressão de enchimento refletem mudanças no retorno venoso e no volume diastólico final do ventrículo esquerdo, secundárias à queda na pressão intratorácica durante os movimentos respiratórios²¹. A onda pré-sistólica anterógrada do fluxo venoso pulmonar mostrou aumento significativo de sua velocidade na presença de movimentos respiratórios fetais, devido à diminuição da pressão atrial esquerda.

Já foram descritas modificações do padrão da curva de velocidade do fluxo mitral, com aceleração da velocidade de pico e relação E/A semelhante ao padrão pós-natal, em fetos com soluços, os quais também têm efeito na complacência ventricular.

A análise da respiração fetal vem sendo utilizada como modelo fisiológico de aumento da complacência e do relaxamento ventricular, segundo Miyague et al observaram¹. Van Der Mooren *et al* registraram aceleração dos fluxos mitral e aórtico na presença de movimentos respiratórios fetais, devido ao aumento de fluxo através do forame oval, demonstrando melhora da complacência do ventrículo esquerdo²². Já demonstramos que o índice de excursão do *septum primum* é maior durante os movimentos respiratórios fetais do que em apnéia⁷.

Ainda buscamos parâmetros que auxiliem na avaliação do bem-estar fetal. O fluxo venoso pulmonar pode ser utilizado como fonte de informação sobre o estado da função

diastólica e ajudar nas decisões tomadas pelo obstetra, em situações de risco fetal, e pelo pediatra após o nascimento.

Em conclusão, foi demonstrada diminuição do índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar durante os movimentos respiratórios fetais, refletindo modificações da dinâmica atrial esquerda e da melhora da complacência ventricular esquerda.

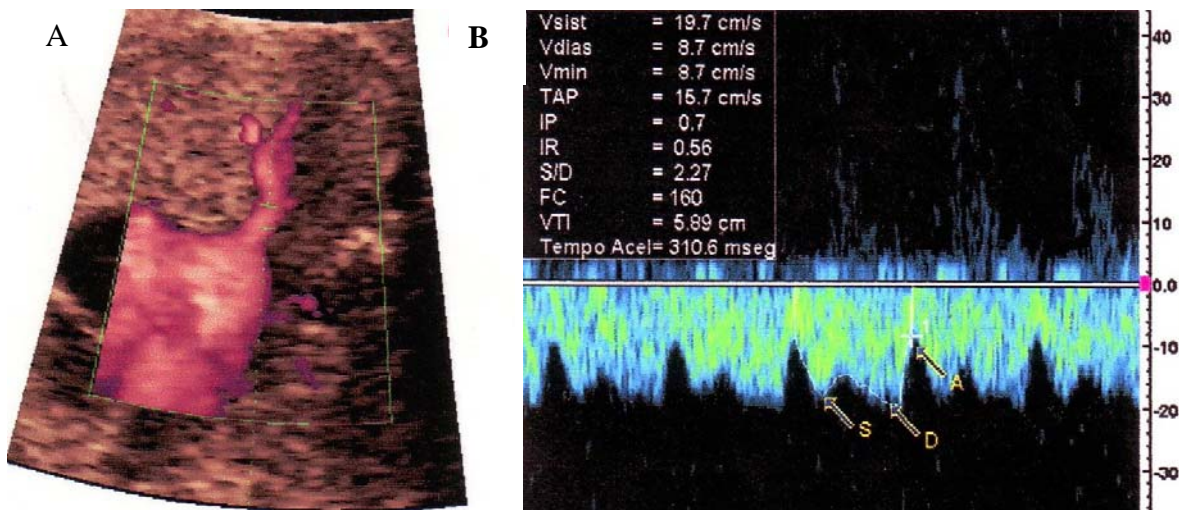
Tabela 1: Fluxo venoso pulmonar fetal em apnéia e durante os movimentos respiratórios.

	Apnéia (média±DP)	MRFs (média±DP)	Apnéia (mediana)	MRFs (mediana)	Nível de Significância
Onda Sistólica	0,35 ± 0,08	0,33 ± 0,1	0,32	0,29	0,59
Onda Diastólica	0,26 ± 0,07	0,28 ± 0,08	0,25	0,26	0,09
Onda Pré- sistólica	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,04	0,09	0,10	p = 0,012*
Índice de pulsatilidade	1,25 ± 0,23	0,97 ± 0,2	1,22	0,98	p < 0,0001*

A unidade de medida da onda de fluxo é expressa em m/s. MRFs = movimentos respiratórios fetais.

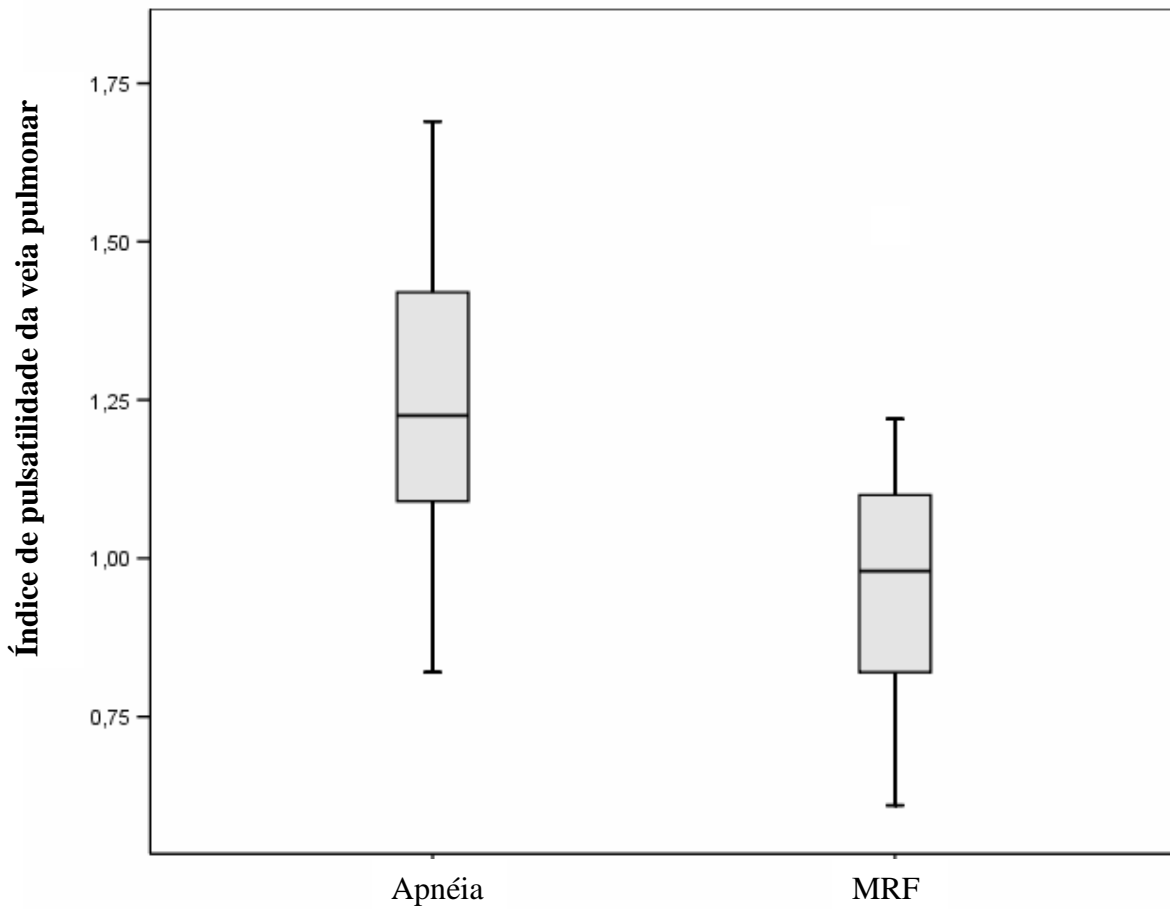
* Nível de significância p < 0,05.

Figura 1: Veia pulmonar direita e fluxo venoso pulmonar. A: Mapeamento de fluxo em cores. B: *Doppler* pulsado do fluxo venoso pulmonar.



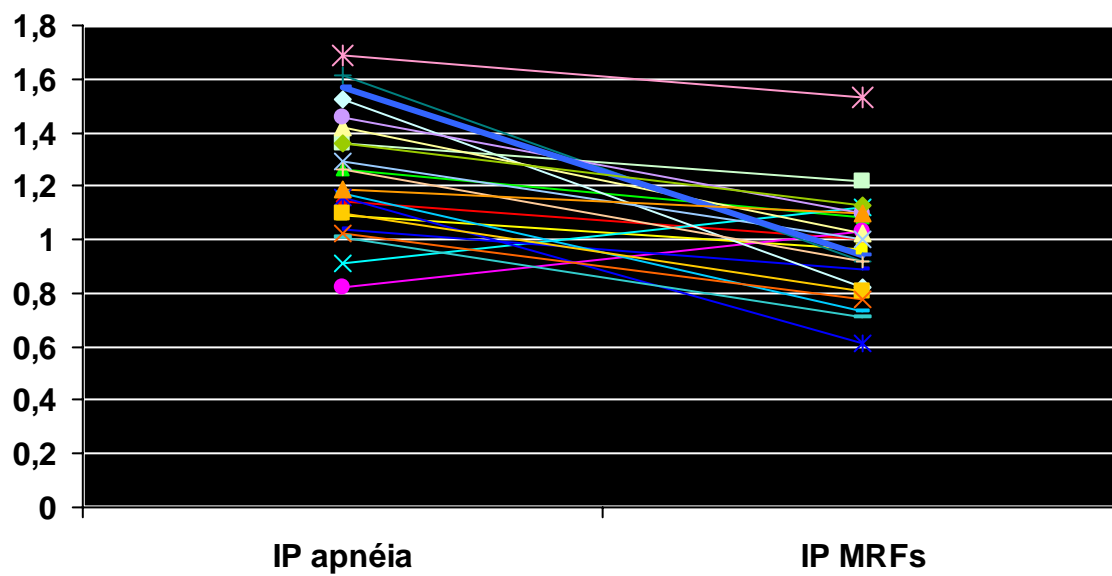
S: onda sistólica. D: onda diastólica. A: onda pré-sistólica.

Figura 2: Comparação entre as medianas do índice de pulsatilidade dos grupos apnéia e MRF.



MRF: movimentos respiratórios fetais.

Figura 3: Índice de pulsatilidade do fluxo venoso pulmonar.



IP: índice de pulsatilidade. MRFs: movimentos respiratórios fetais.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyague NI, Ghidini A, Miyague LL. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther.* 1997; 12 (2): 72-75.
2. Trudinger B J, Gordon Y B, Grudzinskas J G, Hull M G R, Lewis P J, Arrans M E L. Fetal breathing movements and other tests of fetal wellbeing: a comparative evaluation. *Brit Med J.* 1979; 2: 577-579.
3. Lewis P, Boylan P. Fetal breathing: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134: 587-598.
4. Kaplan M. Fetal breathing movements: an update for the pediatrician. *Am J Dis Child.* 1983; 137: 177-181.
5. Platt LD, Manning FA, Leway M, Sipos L. Human fetal breathing: relationship to fetal condition. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132: 514.
6. Cosmi E V, Anceschi M M, Cosmi E, Piazzze J J, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Inter J Gynecol Obstet.* 2003; 80: 285-290.
7. Zielinsky P, Nicoloso L H, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E I et al. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37: 31-36.
8. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica J L, Satler F, Nicoloso L H. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation.* 2003; 108: 2377-2380.
9. Zielinsky P, Piccoli A L, Gus EI, Manica JL, Satler F et al. Pulsatilidade venosa pulmonary em fetos de mães diabéticas: Um estudo Doppler-ecocardiográfico pré-natal. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81: 600-603.
10. Crowe D A, Allan L D. Patterns of pulmonary venous flow in the fetus with disease of the heart. *Cardiol Young.* 2001; 11: 369-374.
11. Zielinsky P. Função cardíaca fetal. In: Zielinsky P. *Cardiologia fetal: ciência e prática.* Porto Alegre: Ed. Revinter; 2006. p. 183-202.
12. Mattos, S. *O Coração Fetal.* Ed Revinter, 1999.
13. Better D J, Apfel H D, Allan L D. Patterns of pulmonary venous blood flow in the hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Heart.* 1999; 81: 646-649.
14. Laudy JA, Huisman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Oct; 6 (4): 277-81.

15. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 786-791.
16. Florido J, Cortés E, Gutiérrez M, Soto VM, Miranda MT, Navarrete L. Analysis of fetal breathing movements at 30-38 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2005; 33: 38-41.
17. Hole T, Urheim S, Skjaerpe T. Intra- and inter-observer reproducibility of transthoracic pulmonary venous Doppler flow indices after acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2002; 3: 32-38.
18. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso L H, Luchese S, Hatem D, Scheid M, et al. Fluxo no ducto venoso e hipertrofia miocárdica em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (1): 45-50.
19. Zielinsky P, Sallum M, Satler F, Gus E I, Nicoloso L H, Manica J L, Piccoli A L. Mobility of the septum primum does not depend on the foramen ovale diameter in normal fetuses. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (4): 304-307.
20. Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso L H, Piccoli A L, Gus E I, et al. Estudo do encurtamento global do átrio esquerdo em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (6): 470-472.
21. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al. Respiratory movements and paradoxical sleep in the fetal lamb. *J Physiol.* 1970; 210: 47-48.
22. Van der Mooren K, Wladimiroff JW, Stijnen T. Effect of fetal breathing movements on fetal cardiac hemodynamics. *Ultrasound Med Biol.* 1991; 17 (8): 787-90.

Behaviour of pulmonary venous flow during fetal respiratory movements**Keli Chemello, Paulo Zielinsky, Luiz Henrique Nicoloso, Marina Resener Moraes****Address for correspondence:**

Institute of Cardiology – Fetal Cardiology Unit - Dr. Paulo Zielinsky

Avenida Princesa Isabel, 395 – Santana – CEP 90620 001

Porto Alegre – RS

Phone/Fax: 0XX- 51- 32303636**E-mail:** zielinsky@cardiol.br

Respiratory movements influence fetal circulation¹. Their presence indicates an intact, non-depressed nervous system, reflecting a good fetal clinical status²⁻⁶.

Flow pattern in pulmonary veins, a Doppler echocardiographic parameter in the assessment of fetal diastolic function⁷⁻⁹, is determined by events occurring in the left heart and is influenced by dynamic changes in left atrial pressures created by left atrium and ventricle contraction and relaxation^{7,10}. In this study we test the hypothesis that impedance of pulmonary vein presystolic flow, represented by its pulsatility index, is lower in the presence of fetal breathing movements due to improvement in left ventricle compliance.

METHODS

Fetal echocardiographic examination was performed sequentially in 25 to 35 weeks fetuses of mothers routinely referred to a third level Fetal Cardiology unit by several obstetrical services.

The study only included normal fetuses whose mothers had no systemic disease and agreed to sign an informed consent.

The study sample consisted of 22 fetuses examined during breathing movements. The control group consisted of the same patients examined in fetal apnea. Fetuses were included in the study when image quality was considered adequate.

Equipments used for Doppler echocardiographic assessment of pulmonary venous flow were Siemens models Aspen and Cypress, with phased array transducers of 2.25 to 4 MHz and convex transducers of 4 to 7 MHz, with ability to produce M-mode and 2-dimensional images, color flow mapping and tissue Doppler.

Fetal echocardiographic examinations were comprehensive, following a segmental sequential approach¹¹⁻¹³. Flow analysis was performed with pulsed Doppler, color flow

mapping and Power Doppler, considering that the pulmonary vein flow has systolic, diastolic and presystolic phases^{8, 9, 13, 14} (Figure 1). Pulsatility index of the pulmonary vein was obtained according to techniques already described^{8, 9, 11, 15}, placing the Doppler sample volume on the right upper or left lower pulmonary vein, as close as possible to its junction with the left atrium, applying the following formula: [maximum velocity (systolic or diastolic) – minimum velocity (presystolic)]/mean velocity. In order to obtain adequate flow velocity curves, 0.2m/s scales and 50 to 100 MHz filters were used and the measurements performed in fetal apnea and in the presence of fetal breathing movements, after five cycles, considering the mean of 3 measurements.

Respiratory movements were considered to be present when rhythmic movements of chest wall and diaphragm were observed, in opposition to the abdominal wall, according to techniques already reported^{3, 6, 16}.

All echocardiograms were recorded on VHS tapes. Considering the already established reproducibility of the technique for Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary venous flow indexes¹⁷, intra-observer and inter-observer variabilities were not calculated.

Data were compared using two-tailed Student t test for independent samples, considering significant values of $p < 0.05$.

RESULTS

The 22 fetuses assessed had a gestational age between 25 and 34 weeks (mean = 28.9 ± 2.9 weeks).

During fetal assessment in apnea, systolic, diastolic and presystolic velocities ranged respectively from 0.24 to 0.52 (mean = 0.35 ± 0.08 m/s, median = 0.32 m/s), 0.14 to

0.43 m/s (mean = 0.26 ± 0.07 m/s, median = 0.25 m/s), and 0.05 to 0.15 m/s (mean = 0.09 ± 0.03 m/s, median = 0.09 m/s). During fetal breathing movements, systolic, diastolic and presystolic velocities ranged, respectively, from 0.18 to 0.53 m/s (mean = 0.33 ± 0.1 m/s, median = 0.29 m/s), 0.16 to 0.44 m/s (mean = 0.28 ± 0.08 m/s, median = 0.26 m/s), and 0.06 to 0.21 m/s (mean = 0.11 ± 0.04 m/s, median = 0.10 m/s). Pulsatility index of pulmonary vein in fetuses in apnea was 1.25 ± 0.23 (1.69 to 0.82), and in the presence of fetal breathing movements it was 0.97 ± 0.2 (1.53 to 0.61). Statistical significance was observed in the difference of presystolic wave velocity, in apnea and in the presence of fetal breathing movements ($p = 0.012$), and in pulsatility index ($p < 0.0001$) (Table 1).

Figures 2 and 3 show the variation of pulmonary vein pulsatility index in apnea and during breathing movements.

DISCUSSION

Several parameters and Doppler indexes have been used to assess diastolic function⁷, in order to improve diagnosis, obtain a clear prognosis and follow up the effect of therapeutic interventions. Alternative methods to transmitral flow Doppler have been studied to assess fetal diastolic function^{7, 9, 11, 18-20}, since the peculiar characteristics of fetal circulation have rendered traditional methods insufficient.

We showed a significant reduction of pulmonary venous flow impedance, represented by the pulsatility index of the pulmonary vein, during fetal breathing movements. It is believed that, in apnea, the pressure of intrathoracic organs on the fetal heart, particularly as a result of non-expanded lungs, limits ventricular distensibility¹. Improvement of compliance and filling pressure reflects changes in venous return and end-diastolic volume of the left ventricle, secondary to the drop in intrathoracic pressure during

respiratory movements²¹. The antegrade presystolic wave of pulmonary venous flow showed a significantly increased velocity during breathing movements, due to reduction of the left atrial pressure.

Modifications in mitral flow velocity curve patterns have already been described, with acceleration of peak velocity and E/A ratio similar to the post-natal pattern in fetuses with hiccups, which also have an effect on ventricular compliance.

Analysis of fetal breathing has been used as a physiological model of increased ventricular compliance and relaxation, according to observations by Miyague et al¹. Van Der Mooren *et al* recorded the acceleration of mitral and aortic flows in the presence of fetal respiratory movements, due to increased flow through the foramen ovale, showing improved compliance of the left ventricle²². We have already shown that the excursion index of the septum primum is higher during fetal breathing movements than in apnea⁷.

Searches for alternative parameters to assess fetal wellbeing are still under investigation. Pulmonary venous flow analysis can be used as an additional source of information about the status of diastolic function, and influencing decisions in situations of fetal risk.

In conclusion, it was demonstrated that the pulmonary venous flow pulsatility index decreases during breathing movements, reflecting modifications of left atrial dynamics and enhancement of left ventricular compliance.

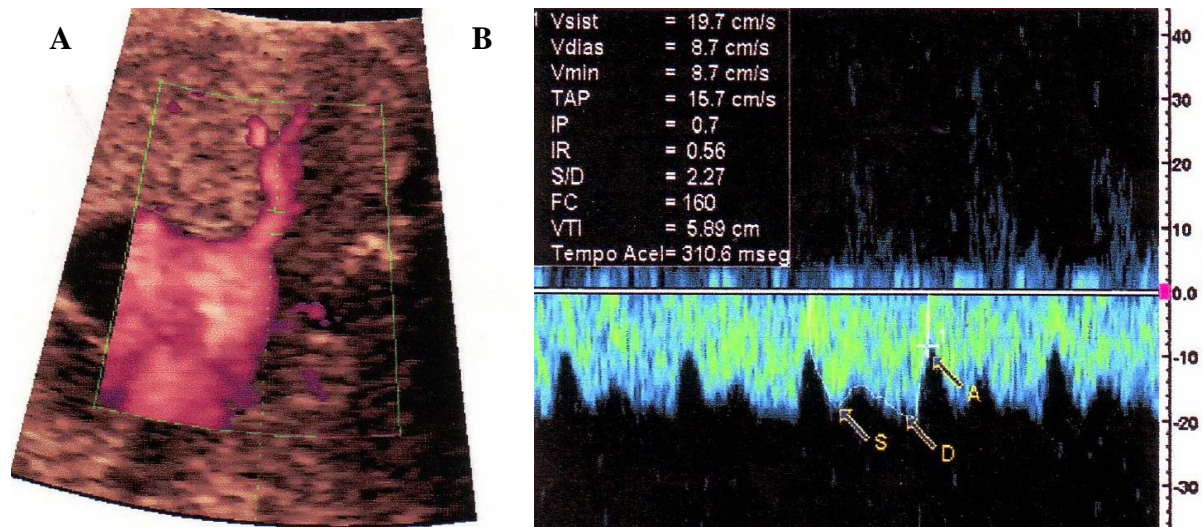
Table 1: Fetal pulmonary venous flow in apnea and during breathing movements.

	Apnea (mean±SD)	FBMs (mean±SD)	Apnea (median)	FBMs (median)	Level of Significance
Systolic Wave	0.35 ± 0.08	0.33 ± 0.1	0.32	0.29	0.59
Diastolic Wave	0.26 ± 0.07	0.28 ± 0.08	0.25	0.26	0.09
Presystolic Wave	0.09 ± 0.03	0.11 ± 0.04	0.09	0.10	p = 0.012*
Pulsatility index	1.25 ± 0.23	0.97 ± 0.2	1.22	0.98	p < 0.0001*

Flow velocities are expressed in m/s . FBMs = fetal breathing movements.

* Level of significance p<0.05.

Figura 1: Right pulmonary vein and pulmonary venous flow. A: Color flow mapping. B: Pulmonary venous flow pulsed *Doppler*.



S: systolic wave. D: diastolic wave. A: presystolic wave.

Figura 2: Comparison between medians of the pulsatility indexes in groups apnea and FBM

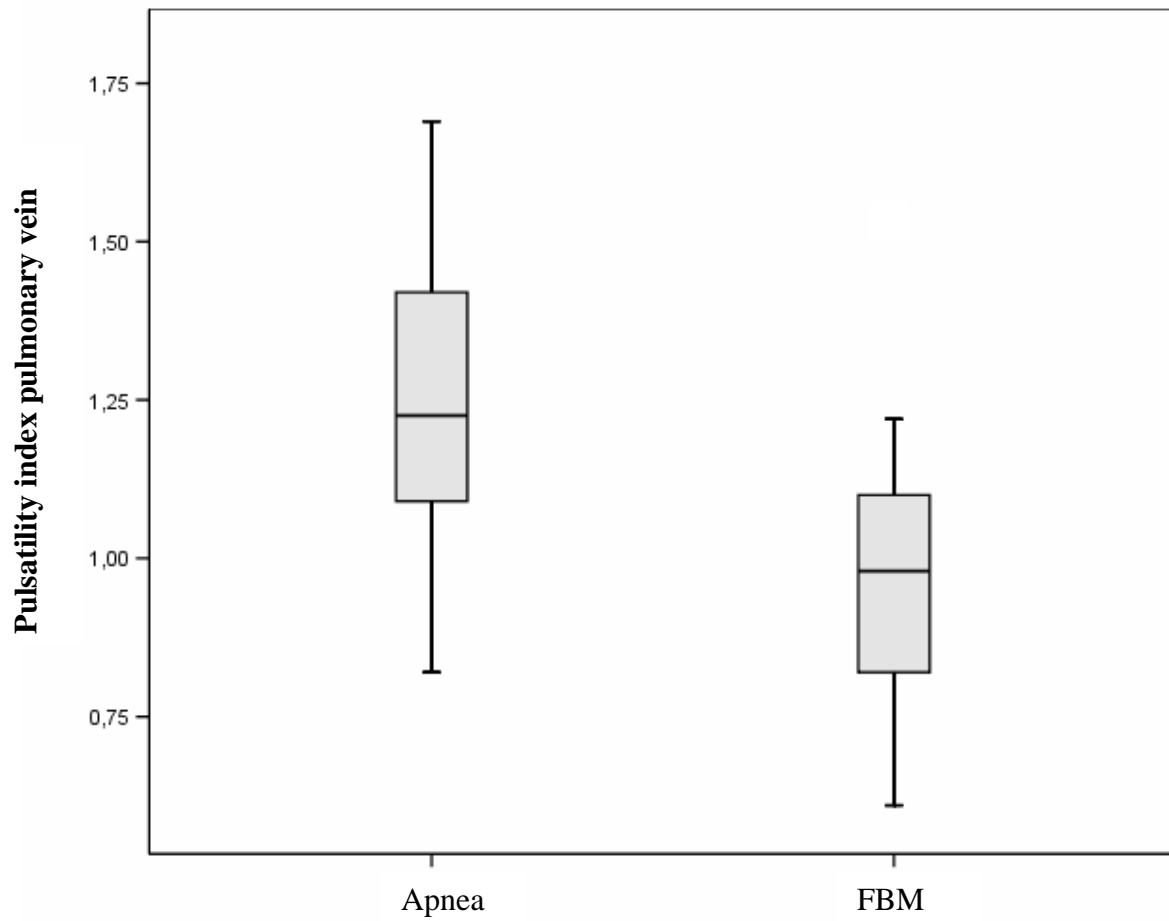
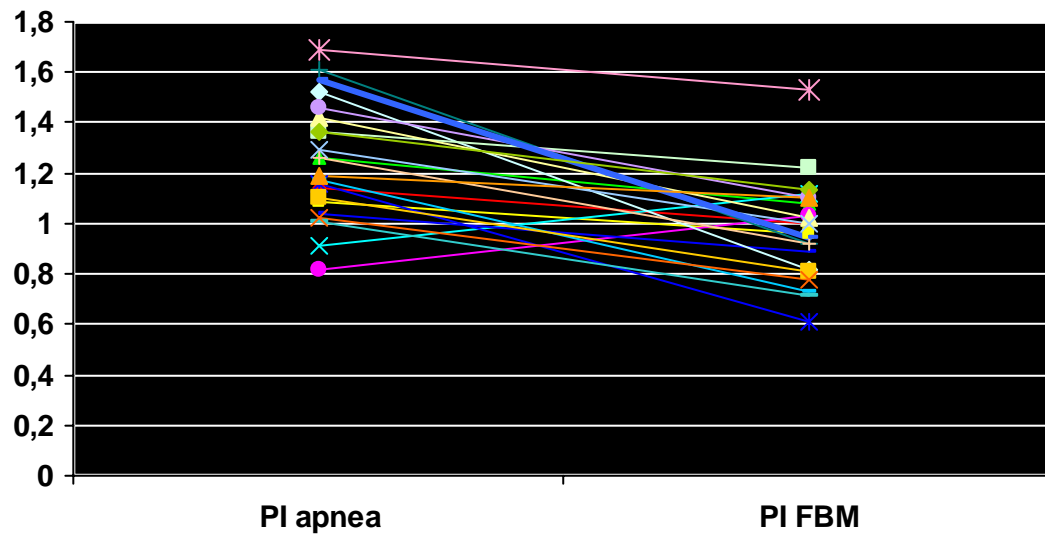


Figure 3: Pulsatility index of pulmonary venous flow



PI: pulsatility index. FBM: fetal breathing movements.

REFERENCES

1. Miyague NI, Ghidini A, Miyague LL. Fetal breathing movements are associated with changes in compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther.* 1997; 12 (2): 72-75.
2. Trudinger B J, Gordon Y B, Grudzinskas J G, Hull M G R, Lewis P J, Arrans M E L. Fetal breathing movements and other tests of fetal wellbeing: a comparative evaluation. *Brit Med J.* 1979; 2: 577-579.
3. Lewis P, Boylan P. Fetal breathing: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134: 587-598.
4. Kaplan M. Fetal breathing movements: an update for the pediatrician. *Am J Dis Child.* 1983; 137: 177-181.
5. Platt LD, Manning FA, Leway M, Sipos L. Human fetal breathing: relationship to fetal condition. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132: 514.
6. Cosmi E V, Anceschi M M, Cosmi E, Piazzze J J, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Inter J Gynecol Obstet.* 2003; 80: 285-290.
7. Zielinsky P, Nicoloso L H, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E I et al. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37: 31-36.
8. Zielinsky P, Piccoli A, Gus E, Manica J L, Satler F, Nicoloso L H. Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter. *Circulation.* 2003; 108: 2377-2380.
9. Zielinsky P, Piccoli A L, Gus EI, Manica JL, Satler F et al. Pulmonary vein pulsatility in fetuses of diabetic mothers. Prenatal Doppler echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81: 604-607.
10. Crowe D A, Allan L D. Patterns of pulmonary venous flow in the fetus with disease of the heart. *Cardiol Young.* 2001; 11: 369-374.
11. Zielinsky P. Função cardíaca fetal. In: Zielinsky P. *Cardiologia fetal: ciência e prática.* Porto Alegre: Ed. Revinter; 2006. p. 183-202.
12. Mattos, S. *O Coração Fetal.* Ed Revinter, 1999.
13. Better D J, Apfel H D, Allan L D. Patterns of pulmonary venous blood flow in the hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Heart.* 1999; 81: 646-649.
14. Laudy JA, Huisman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Oct; 6 (4): 277-81.

15. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 786-791.
16. Florido J, Cortés E, Gutiérrez M, Soto VM, Miranda MT, Navarrete L. Analysis of fetal breathing movements at 30-38 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2005; 33: 38-41.
17. Hole T, Urheim S, Skjaerpe T. Intra- and inter-observer reproducibility of transthoracic pulmonary venous Doppler flow indices after acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2002; 3: 32-38.
18. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso L H, Luchese S, Hatem D, Scheid M, et al. Ductus venosus flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (1): 51-56.
19. Zielinsky P, Sallum M, Satler F, Gus E I, Nicoloso L H, Manica J L, Piccoli A L. Mobility of the Septum Primum does not depend on the foramen ovale diameter in normal fetuses. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (4): 304-307.
20. Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso L H, Piccoli A L, Gus E I, et al. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (6): 473-475.
21. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al. Respiratory movements and paradoxical sleep in the fetal lamb. *J Physiol.* 1970; 210: 47-48.
22. Van der Mooren K, Wladimiroff JW, Stijnen T. Effect of fetal breathing movements on fetal cardiac hemodynamics. *Ultrasound Med Biol.* 1991; 17 (8): 787-90.