MILENA ALMEIDA PRADO NINNO

**Dopplervelocimetria do fluxo normal da
valva tricúspide fetal entre 11 e 13 semanas e
6 dias de gestação**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Adolfo Wenjaw Liao

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ninno, Milena Almeida Prado

Dopplervelocimetria do fluxo normal da valva tricúspide fetal entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação / Milena Almeida Prado Ninno. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Valva tricúspide 2.Ecocardiografia Doppler 3.Ultra-sonografia
4.Coração fetal 5.Primeiro trimestre da gravidez 6.Sistema cardiovascular

USP/FM/SBD-073/10

O impossível existe até quando
alguém duvide dele e prove o
contrário.

Albert Einstein

Aos meus pais, **José Eduardo** (*i.m.*)
e **Tereza**, pelo amor e apoio
incondicionais, e por terem sido
sempre a luz de todos os meus
caminhos.

Ao meu marido, **Alexandre**, pelo amor e compreensão. Sem seu apoio eu não teria conseguido.

Aos meus irmãos, **Joel e Daniela**, por serem exemplos de determinação e sucesso.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Dr. Adolfo Wenjaw Liao** pelos ensinamentos, exemplo profissional, pela atenção e disponibilidade durante a realização deste trabalho, e, principalmente, pela amizade.

Ao **Dr. Douglas Bernal Tiago** pelo constante incentivo durante a residência médica em buscar o crescimento profissional.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e exemplo de liderança.

Ao **Dr. Marco Antônio Borges Lopes** pelo incentivo.

À **Dra Maria de Lourdes Brizot** pelos ensinamentos e pelo exemplo de dedicação e integridade.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, **Dra Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho e Dr. Nilton Hideto Takiuti**, pelas excelentes contribuições à realização deste trabalho.

A todos os assistentes do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP pela generosidade em dividir seus conhecimentos.

Às colegas **Adriana Fukao, Isabel Noronha, Juliana Limeira de Araújo Ramos, Renata Almeida de Assunção e Rita Alan Machado** pela recepção carinhosa desde o começo, e pela amizade.

Aos colegas **Clarissa Oliveira Lamberty e Javier Miguelez** pela importante contribuição na coleta dos dados desta dissertação.

Às colegas de pós-graduação **Estela Nishie, Marina Yamamoto Kiyohara, Luciana Garcia, Carolina Hofmeister e Renata Lopes Ribeiro** pela amizade e companheirismo.

Aos funcionários **Amadeu Santos, Willian Torres, Allan Garcia, Inez Muras Fuentes Jazra, Marina Silva, Myrian Souto e Alexandre** pela importante colaboração.

A todas as pacientes pela atenção e disponibilidade, sem as quais seria impossível a realização deste trabalho.

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	7
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1 Valva tricúspide	10
3.2 Fluxo tricúspide	10
3.3 Técnica de avaliação dopplervelocimétrica da valva tricúspide.....	12
3.3.1 Regurgitação na valva tricúspide.....	15
3.4 Avaliação dopplervelocimétrica da valva tricúspide.....	16
3.5 Reprodutibilidade da avaliação dopplervelocimétrica da valva tricúspide	25
3.6 Refluxo na valva tricúspide.....	26
4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	29
4.1 Casuística.....	30
4.1.1 Seleção das pacientes.....	30
4.2 Método	32
4.2.1 Exame ultrassonográfico	32
4.2.2 Determinação da idade gestacional.....	32
4.2.3 Parâmetros ultrassonográficos	32
4.2.3.1 Translucência nucal.....	32
4.2.3.2 Osso nasal	33
4.2.3.3 Ducto venoso	34
4.2.4 Estudo dopplervelocimétrico do fluxo da valva tricúspide.....	34
4.2.4.1 Técnica de exame	35
4.2.4.2 Reprodutibilidade	36
4.2.4.3 Regurgitação	37

4.2.5	Exame da morfologia fetal	37
4.2.6	Segurança do Doppler	38
4.2.7	Acompanhamento das gestações e obtenção dos resultados	39
4.2.8	Variáveis	40
4.2.8.1	Variáveis maternas.....	40
4.2.8.2	Variáveis ultrassonográficas e gestacionais.....	41
4.2.8.3	Variáveis dopplervelocimétricas do fluxo tricúspide	41
4.3.	Análise estatística.....	42
4.3.1	Tamanho da amostra.....	43
4.3.2	Caracterização da amostra.....	44
5.	RESULTADOS.....	47
5.1	Análise descritiva das variáveis dopplervelocimétricas	50
5.2	Correlação das variáveis dopplervelocimétricas com a idade gestacional	52
5.3	Correlação das variáveis dopplervelocimétricas com o desvio da translucência nucal	57
5.4	Correlação das variáveis dopplervelocimétricas da valva tricúspide com as variáveis maternas.....	58
5.5	Correlação entre as variáveis dopplervelocimétricas da valva tricúspide	59
5.6	Reprodutibilidade.....	60
6.	DISCUSSÃO	66
7.	CONCLUSÕES	80
8.	ANEXOS	83
9.	REFERÊNCIAS.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

AV	átrio-ventricular
C	ciclo cardíaco
CCN	comprimento cabeça-nádega
CIUR	crescimento intra-uterino restrito
D	diástole
DBP	diâmetro biparietal
DP	desvio-padrão
DUM	data da última menstruação
et al	e outros
FC	frequência cardíaca
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICC	índice de correlação intra-classes
IG	idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
RT	regurgitação da valva tricúspide
STFF	síndrome de transfusão feto-fetal
TN	translucência nugal
VM	valva mitral
VT	valva tricúspide

LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
°C	grau Celsius
cm/s	centímetros por segundo
g	gramas
Hz	Hertz
m	metros
MHz	megahertz
mm	milímetros
ms	milisegundos
pH	potencial hidrogeniônico
Kg	quilograma

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Sonograma normal do fluxo na valva tricúspide, em feto com 12 semanas de gestação. A seta branca indica a onda E e a seta vermelha indica a onda A – HCFMUSP11
- Figura 2 -** Coração ampliado em posição apical para identificação das valvas cardíacas, em feto de 12 semanas. A seta vermelha indica a valva tricúspide, e a seta branca a valva mitral.....14
- Figura 3 -** Refluxo na valva tricúspide (indicado pela seta) com velocidade máxima de 84,8 cm/s , em feto de 12 semanas15
- Figura 4 -** Refluxo de baixa velocidade durante a sístole (indicado pela seta) que corresponde ao fluxo na saída dos vasos da base, em feto de 12 semanas15
- Figura 5 -** Imagem ultrassonográfica demonstrando corte sagital da face fetal e posicionamento correto dos marcadores para medida da translucência nucal em feto de 12 semanas – HCFMUSP.....33
- Figura 6 -** Imagem ultrassonográfica demonstrando imagem sagital da face fetal e a visualização do osso nasal (seta amarela) em feto de 12 semanas – HCFMUSP33
- Figura 7 -** Sonograma do fluxo no ducto venoso, em feto com 12 semanas de gestação. A seta amarela indica a onda “a” positiva – HCFMUSP.....34
- Figura 8 -** Imagem ultrassonográfica ilustrando corte transverso do tórax fetal, câmaras cardíacas e valvas átrios-ventriculares, em feto de 12 semanas de gestação. A janela do Doppler está posicionada sobre a valva tricúspide (seta amarela), e o feixe de insonação tem ângulo menor que 20°. (VD: ventrículo direito, AD: átrio direito, VE: ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo) – HCFMUSP.....35

- Figura 9 -** Esquema representativo do sonograma do fluxo através da valva tricúspide. E, representa medida da onda E (linha vermelha vertical); A, representa medida da onda A (linha azul vertical); D, representa medida da duração da diástole ventricular (linha vermelha horizontal); C, representa medida da duração do ciclo cardíaco completo (linha azul horizontal).....36
- Figura 10 -** Sonograma do fluxo da valva tricúspide, em feto com 12 semanas de gestação. Presença de regurgitação holossistólica (seta), com velocidade maior que 80 cm/s (escala em cm/s à direita). E: onda E; A: onda A – HCFMUSP37
- Figura 11 -** Valor médio ($\pm$ DP) das variáveis do sonograma da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias. E: velocidade da onda E, A: velocidade da onda A, D: duração da diástole, C: duração do ciclo cardíaco – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 200851

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Metodologia dos estudos prospectivos que avaliam o fluxo através da valva tricúspide em gestações únicas normais, por meio da dopplervelocimetria pulsátil, realizados no final do primeiro e início do segundo trimestre da gestação	17
Tabela 2 -	Comparação de estudos prospectivos que avaliam as velocidades máxima e média ($\pm$ desvio-padrão) das ondas E, A, e a relação E/A, na dopplervelocimetria da valva tricúspide, em fetos no final do primeiro e início do segundo trimestre de gestação	18
Tabela 3 -	Comparação das gestantes com desfecho normal da gestação, entre 11 e 13 semanas e 6 dias, incluídas no estudo (n=166), comparadas com os casos excluídos (n=194) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008*	46
Tabela 4 -	Parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	50
Tabela 5 -	Correlação das variáveis dopplervelocimétricas do fluxo na valva tricúspide e idade gestacional, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	53
Tabela 6 -	Valor médio dos parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo da valva tricúspide, nas diferentes semanas gestacionais, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, de acordo com a semana gestacional (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	53
Tabela 7 -	Correlação das variáveis dopplervelocimétricas do fluxo na valva tricúspide com o desvio da translucência nual, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	57

Tabela 8 -	Correlação das variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias de gestação, com as variáveis maternas (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	58
Tabela 9 -	Correlação entre as variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e seis dias (n=166). As variáveis dependentes estão representadas na coluna à esquerda, e as independentes na linha superior – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	59
Tabela 10 -	Valores do Coeficiente de correlação intra-classes na reprodutibilidade das variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Histograma da distribuição do grupo de estudo, segundo a idade gestacional, em gestações de 11 a 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	48
Gráfico 2 -	Correlação da velocidade máxima da onda E, na valva tricúspide, com a idade gestacional, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008.....	54
Gráfico 3 -	Correlação da velocidade máxima da onda A (cm/s), na valva tricúspide, com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	54
Gráfico 4 -	Correlação da relação E/A, na valva tricúspide, com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008.....	55
Gráfico 5 -	Correlação do tempo de duração do ciclo cardíaco (ms) com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	55
Gráfico 6 -	Correlação do tempo de duração da diástole cardíaca (ms) com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	56
Gráfico 7 -	Correlação da relação D/C com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008	56

- Gráfico 8** - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas do ciclo cardíaco fetal, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)62
- Gráfico 9** - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da diástole cardíaca fetal, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12) A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)63
- Gráfico 10** - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da velocidade da onda E, na valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)64
- Gráfico 11** - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da velocidade da onda A, na valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)65

Ninno MAP. *Dopplervelocimetria do fluxo normal da valva tricúspide fetal entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 98 p.

Objetivo: Determinar os valores dopplervelocimétricos normais do fluxo através da valva tricúspide em gestações únicas, entre 11 e 13 semanas e seis dias. Examinar a reprodutibilidade dos parâmetros avaliados e sua correlação com variáveis clínicas maternas e obstétricas. **Métodos:** Estudo prospectivo envolvendo 166 gestações únicas, com desfecho normal, examinadas entre 11 e 13 semanas e seis dias, no período de fevereiro de 2006 a agosto de 2008. Foram aferidas as velocidades máximas das ondas E e A, duração do ciclo cardíaco completo e sua fase diastólica e calculadas as relações onda E/onda A e diástole/ciclo. Os valores normais foram descritos pelas respectivas médias e desvio-padrão. Para análise da reprodutibilidade desses parâmetros foi calculado o coeficiente de correlação intra-classes em 12 casos examinados por dois examinadores. Regressão linear simples e multivariada foram empregadas para examinar a correlação dos parâmetros dopplervelocimétricos entre si e com a idade gestacional, a medida da translucência nucal e variáveis maternas. **Resultados:** Neste intervalo gestacional, os valores normais encontrados foram: onda E, 25 ($\pm$ 4,6) cm/s; onda A, 42,9 ($\pm$ 5,9) cm/s; relação E/A, 0,58 ($\pm$ 0,07); ciclo cardíaco, 390 ($\pm$ 21,1) ms; diástole, 147 ($\pm$ 18) ms; relação diástole/ciclo, 0,38 ($\pm$ 0,04). Entre as variáveis dopplervelocimétricas, foi observada correlação significativa entre o ciclo cardíaco e diástole ($r=0,53$; $p<0,0001$), diástole e onda A ($r=-0,15$; $p=0,05$), ondas E e A ($r=0,77$; $p<0,0001$), onda E e relação D/C ($r=0,16$; $p=0,04$), onda A e relação diástole/ciclo ($r=-0,17$; $p=0,03$). Todas as variáveis, exceto a velocidade da onda A, correlacionaram-se positivamente com a idade gestacional. Não foi observada correlação significativa das variáveis com a medida da translucência nucal, e, na comparação com as variáveis maternas, apenas a onda E e a idade materna apresentaram correlação significativa ($r=-0,18$, $p=0,04$). Os coeficientes de correlação intra-classes para a avaliação inter-observador e intra-observador (examinadores um e dois) foram: onda E = 0,53 (0,53 e 0,64); onda A = 0,45 (0,46 e 0,49); ciclo cardíaco = 0,70 (0,79 e 0,84) e diástole = 0,63 (0,85 e 0,82). **Conclusão:** O presente estudo estabeleceu os valores normais dos parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo através da valva tricúspide e demonstrou que tais parâmetros, com exceção da onda A, correlacionaram-se de forma positiva com a idade gestacional, e apresentaram reprodutibilidade boa/moderada.

Descritores: 1. Valva tricúspide 2. Ecocardiografia Doppler 3. Ultrasonografia 4. Coração fetal 5. Primeiro trimestre da gravidez 6. Sistema cardiovascular.

Ninno MAP. *Normal fetal tricuspid valve dopplervelocimetry at 11 to 13 weeks and 6 days* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 98 p.

Objective: To establish the measurements of normal tricuspid valve flow velocities at 11 to 13 weeks and 6 days to determine E-wave, A-wave, E/A ratio, cardiac cycle length, diastole length, diastole/cardiac cycle ratio, and their relationship with gestational age, nuchal translucency thickness, the characteristics of the study population, and to assess the reproducibility of flow measurements. **Methods:** Between February, 2006, and August, 2008, a total of 166 women with a singleton normal pregnancy between 11 and 13 + 6 weeks of gestation consented to participate in the study. Analysis of the waveforms consisted of calculation of peak velocity (cm/s) of the E-wave and A-wave, E-wave/A-wave ratio, cardiac cycle length (ms), diastole length (ms) and diastole/cardiac cycle ratio. To evaluate the intraobserver and interobserver agreement, a subgroup of 12 patients, chosen randomly, was examined twice by each examiner. For descriptive analysis of the results were calculated average and standard deviation. Simple and multivariate linear regression was used to establish the correlation between dopplervelocimetry among parameters and with gestational age, nuchal translucency thickness and the characteristics of the study population. **Results:** The average ($\pm$ standard deviation) for transtricuspid flow-velocities waveforms parameters were: E-wave 25 ($\pm$ 4.6) cm/s; A-wave 42.9 ($\pm$ 5.9) cm/s; E/A ratio 0.58 ($\pm$ 0.07); cardiac cycle length 390 ($\pm$ 21.1) ms; diastole length 147 ($\pm$ 18) ms; diastole/cardiac cycle length 0,38 ($\pm$ 0.04). A statistically significant linear increase relative to gestational age was established for all parameters, except A-wave. Nuchal translucency thickness was not correlated with any parameter. A statistically significant negative regression coefficient was established for E-wave to maternal age ($r=-0,18$, $p=0,04$). A statistically significant relationship was established between: cardiac cycle length and diastole length ($r=0.53$; $p<0.0001$); diastole length and A-wave velocity ($r=-0.15$; $p=0.05$); E-wave and A-wave velocities ($r=0.77$; $p<0.0001$); E-wave velocity and D/C ratio ($r=0.16$; $p=0.04$); A-wave velocity and D/C ratio ($r=-0.17$; $p=0.03$). The intraclass correlation coefficients of interobserver and intraobserver evaluations (examiners 1 and 2) were: E-wave = 0.53 (0.53 and 0.64); A-wave = 0.45 (0.46 and 0.49); cardiac cycle = 0.70 (0.79 and 0.84) and diastole= 0.63 (0.85 and 0.82). **Conclusions:** These data determine normal parameters for tricuspid valve dopplervelocimetry and shows that these parameters, except A-wave, have positive correlation with gestational age, and good/moderate reproducibility.

Descriptors: 1. Tricuspid valve 2. Ecocardiography Doppler 3. Ultrasonography 4. Fetal heart 5. Pregnancy trimester, first 6. Cardiovascular system.

1. INTRODUÇÃO

É constante, e de extrema importância na Medicina, a busca por novas formas de diagnóstico, possibilitando tratamentos mais eficientes e cada vez mais precoces. O fluxo na valva tricúspide (VT) vem sendo estudado associado a uma série de patologias fetais, com a expectativa de que possa ser utilizado na prática clínica, contribuindo no diagnóstico destas doenças.

Há muitas situações clínicas associadas às alterações no fluxo da valva tricúspide fetal, como a regurgitação presente em defeitos cardíacos congênitos (doença de Ebstein, displasia da VT, atresia pulmonar, etc), arritmias, hidropisia não-imune, cardiomegalia e síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) (Gembruch e Smrcek, 1997).

Nas gestações gemelares com STFF, em estudo de Gembruch *et al.* (1994), os autores demonstram piora progressiva da regurgitação da valva tricúspide (RT) nos fetos receptores, seguida pelo desenvolvimento de hidropisia. Hecher *et al.* (1995) também estudam a VT na STFF demonstrando importantes alterações nos fetos receptores e doadores. Os fetos receptores, além da regurgitação na VT, apresentam aumento na velocidade de fluxo AV (ondas E e A), indicando sobrecarga cardíaca. Encontram também predomínio do fluxo monofásico, em detrimento do achado habitual bifásico, provavelmente ocasionado pelo aumento do volume sanguíneo no ventrículo direito. Os fetos doadores, ao contrário, têm significativa redução da velocidade do fluxo AV, relacionado ao aumento da resistência placentária e à hipovolemia.

Em fetos com cardiomiopatia, sem defeito cardíaco estrutural, o refluxo AV é fator de risco para mortalidade perinatal (Pedra *et al.*, 2002). O fluxo AV monofásico e a regurgitação na valva tricúspide também são fatores de mau prognóstico neonatal (morte neonatal e paralisia cerebral) em fetos com insuficiência placentária, caracterizada por crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e alteração da dopplervelocimetria da artéria umbilical, avaliados por meio de ecocardiografia realizada até uma semana antes do parto (Mäkikallio *et al.*, 2008).

O uso de indometacina para o tratamento de polidrâmnio e trabalho de parto prematuro também está associado a alterações na VT, pois, ao provocar o fechamento parcial do ducto arterioso, aumentaria a pressão no ventrículo direito levando à isquemia subendocárdica, principalmente na musculatura papilar da VT, causando sua disfunção e, conseqüentemente, regurgitação (Respondek *et al.*, 1994).

A comparação do fluxo átrio-ventricular (AV) de gestações normais com casos que evoluíram para abortamento é realizada por Leiva *et al.* (1999). A taxa de detecção do fluxo nas valvas AV é de aproximadamente 4% com sete semanas e 90% com 12 semanas, em gestações normais, enquanto, nos casos de aborto, estas taxas são de 0% com sete semanas, e 33% com 11 semanas. Os autores atribuem estes achados à vulnerabilidade do sistema cardíaco em formação às mudanças hemodinâmicas deste período, o que poderia explicar os resultados diferentes nos casos de aborto.

A avaliação cardíaca fetal através da ecocardiografia bidimensional surgiu no início da década de 80 possibilitando o diagnóstico preciso de alterações cardíacas, no final do segundo trimestre de gestação. Porém, com a melhora dos transdutores e aparelhos, tornou-se possível também a avaliação do coração fetal já no final do primeiro trimestre, inicialmente pela via endovaginal e, posteriormente, abdominal, com taxa de sucesso de até 70% (McAuliffe *et al.*, 2005). Em 2008, Russel e McAuliffe estudam 32 fetos, entre 12 e 14 semanas, e concluem que é possível adequada visualização de sua anatomia nesta fase. Conseguem avaliar adequadamente, em 100% dos casos, as valvas atrioventriculares, as quatro câmaras cardíacas, e a função ventricular.

Após a difusão da avaliação da translucência nuchal (TN) entre 11 e 13 semanas e seis dias de gestação, para rastreamento de aneuploidias (Nicolaidis *et al.*, 1992), aumenta a necessidade da avaliação do coração fetal neste período, já que as cardiopatias são mais freqüentes entre os fetos aneuplóides, e a RT é comprovadamente um marcador de doenças cromossômicas. Em estudo de Kagan *et al.* (2009), avaliando 19.614 pacientes, entre 11 e 13 semanas e seis dias, a RT está presente em 56% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, 33% dos com trissomia do 18, 30% dos com trissomia do 13 e em 38% dos casos de Síndrome de Turner.

Com tudo isso, o estudo da função cardíaca demonstra que a valva tricúspide tem importante papel na fisiopatologia de diversas doenças, predizendo, por exemplo, os fetos com risco aumentado de aneuploidias,

defeitos cardíacos, abortamento, ou síndrome da transfusão feto-fetal (Russel e McAuliffe, 2008). Para tanto, é fundamental uma boa compreensão acerca de todos os aspectos relativos à avaliação dopplervelocimétrica do fluxo através da valva tricúspide, em fetos normais, no primeiro trimestre da gestação.

Na literatura, não existem muitos estudos que avaliam a velocidade do fluxo na valva tricúspide nesta fase, e há várias diferenças metodológicas entre eles como, por exemplo, avaliar o fluxo AV sem diferenciar valvas mitral e tricúspide, estudar conjuntamente fetos com idade gestacionais muito diferentes, incluir gestações precoces com fetos ainda em formação, ou apresentar pequena casuística (Wlădimiroff *et al.*, 1991; Wlădimiroff *et al.*, 1992; Splunder *et al.*, 1996; Ben-Ami *et al.*, 2002; Hata *et al.*, 2002; Mäkilä *et al.*, 2005; Russel e McAuliffe, 2008).

Considerando tudo isso, e a crescente importância da VT na avaliação do bem-estar e prognóstico fetal, nos propusemos a estudar os valores normais de sua dopplervelocimetria de 11 a 13 semanas e seis dias, época da avaliação da translucência nuchal. Com isso buscamos um adequado entendimento dos mecanismos fisiológicos, descrição dos achados habituais em gestações normais, a avaliação da reprodutibilidade do método, as possíveis limitações para um exame adequado, e eventuais variações com a idade gestacional e a população a ser estudada. Esperamos desta forma, contribuir para o conhecimento da fisiologia do fluxo tricúspide e

proporcionar as bases para sua utilização na predição de condições fetais adversas.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o fluxo através da valva tricúspide, em gestações únicas normais, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias para:

1. determinar os valores normais das velocidades máximas das ondas E e A, relação E/A, duração da diástole (D), duração do ciclo cardíaco (C) e relação D/C;
2. avaliar a reprodutibilidade inter e intra-observador na avaliação das ondas E, A, da diástole e do ciclo cardíaco;
3. examinar as correlações das variáveis dopplervelocimétricas entre si, com a medida da translucência nuchal, com a idade gestacional, e com outros parâmetros clínicos e demográficos maternos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VALVA TRICÚSPIDE

As valvas cardíacas são fundamentais no controle e manutenção do sentido do fluxo sanguíneo, dentro do coração, impedindo o fluxo retrógrado. O endocárdio é invadido por células musculares que, posteriormente, degeneram-se, dando origem ao tecido fibroso das valvas (Gootman e Gootman, 1983).

A valva tricúspide é a última estrutura cardíaca a se formar, entre nove e dez semanas de gestação, estando localizada entre o átrio e o ventrículo direitos (Allan *et al.*, 1997). Tem este nome porque é formada por três cúspides, diferente da valva mitral, que tem apenas duas cúspides, e está localizada entre as câmaras esquerdas.

3.2 FLUXO TRICÚSPIDE

O fluxo sanguíneo passa pela valva tricúspide durante a diástole ventricular e, no início da vida embrionária, é gerado apenas pela contração atrial. A partir de nove semanas de gestação, no entanto, com a melhora do relaxamento ventricular, antes da contração atrial, acontece o fluxo da fase de enchimento ventricular precoce (Mäkikallio *et al.*, 2005). Ao Doppler pulsátil, logo após a abertura da valva tricúspide, identifica-se no sonograma a onda correspondente ao enchimento ventricular precoce, denominada onda E (nome originado do inglês “early diastolic filling”) (Figura 1). Durante

a contração atrial, o sangue passa pela valva com maior velocidade, originando a onda A (“active atrial filling”). O fluxo é descrito como monofásico quando somente a onda A é identificada, estando presente, habitualmente, apenas na vida embrionária. Quando são identificadas as ondas E e A o fluxo é denominado bifásico. A relação E/A é de aproximadamente 0,5 no início da gestação. Com a maturação do miocárdio, levando a um maior relaxamento ventricular, ocorre o aumento da velocidade no fluxo da onda E, sem alteração na velocidade da onda A. A relação E/A fica, então, ao redor de 1,0 no final da gestação (Lopes e Zugaib, 2003).

Figura 1 – Sonograma normal do fluxo na valva tricúspide, em feto com 12 semanas de gestação. A seta branca indica a onda E e a seta vermelha indica a onda A – HCFMUSP

No primeiro trimestre de gestação, durante a sístole, pode ocorrer a regurgitação do fluxo sanguíneo através da valva tricúspide, tratando-se muitas vezes de um fenômeno funcional, que pode estar presente em 0,9% dos fetos normais, com anatomia cardíaca preservada (Kagan *et al.*, 2009).

Diferentes mecanismos têm sido discutidos que possam justificar a RT, sendo que a anatomia das câmaras direitas e seu funcionamento podem ter um importante papel. As cúspides da VT são mais finas, menos fibrosas e com anel mais complacente, em relação às da VM. A diferença de pressão nas faces valvares distal e proximal, levando ao seu fechamento passivo, pode estar envolvida na etiologia da RT, já que, no feto, a pressão é maior no ventrículo direito do coração. Refluxos identificados imediatamente após o fechamento da valva, de curta duração, podem corresponder a artefato, ou ao movimento sanguíneo próximo à valva (Smrcek e Gembruch, 1999; Mäkikallio *et al.*, 2005).

3.3 TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DOPPLERVELOCIMÉTRICA DA VALVA TRICÚSPIDE

A avaliação do coração fetal, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, pode ser realizada tanto pela via abdominal, como endovaginal. Não tem sido demonstradas diferenças na avaliação do fluxo AV pelas duas vias (Splunder *et al.*, 1996). Para a maioria dos casos, a via abdominal é suficiente para avaliação da VT. Além disso, esta via proporciona maior mobilidade do transdutor, e menor incômodo para a gestante. Devido à melhor resolução da imagem, no entanto, a complementação pela via endovaginal faz-se necessária em alguns casos, por possibilitar avaliação mais nítida da anatomia cardíaca. A escolha da via de exame também deve levar em conta a posição fetal, que pode impossibilitar o exame endovaginal,

e as características da mãe, pois, a presença de cicatriz no abdome ou obesidade pode dificultar muito o exame abdominal (Carvalho *et al.*, 1998).

Os primeiros autores (Wladimiroff *et al.*, 1991 e Wladimiroff *et al.*, 1992) que avaliam o fluxo nas valvas AV (mitral e tricúspide), no primeiro trimestre da gestação, utilizam o Doppler pulsátil, pelas vias abdominal e endovaginal combinadas. Os sonogramas são obtidos com o coração em posição de quatro câmaras, na ausência de movimentos respiratórios fetais. A janela de um a três milímetros é posicionada imediatamente distal às valvas, com ângulo de insonação menor que 20° e filtro de 100 Hz. Para as medidas são utilizadas três ondas consecutivas e semelhantes.

O mesmo grupo de autores (Splunder *et al.*, 1996), em estudo posterior, utiliza técnica semelhante para avaliação das valvas AV, porém com janela de um a dois milímetros, e ângulo de insonação menor que 30°, para obtenção dos sonogramas.

Outros autores, posteriormente, também estudam o fluxo AV, com pequenas variações de técnica. Todos realizam avaliação com o coração em posição de quatro câmaras e janela posicionada imediatamente distal às valvas. Com exceção de Hata *et al.* (2002) que utiliza também o Doppler colorido, todos os demais autores realizam apenas dopplervelocimetria pulsátil. A janela utilizada pelos autores tem entre um e quatro milímetros, ângulo de insonação de no máximo 40° e filtro entre 50 e 100 Hz. Para as medidas são utilizados três ciclos cardíacos consecutivos e semelhantes

(Ben-Ami *et al.*, 2002; Hata *et al.*, 2002; Haak *et al.*, 2005; Mäkikallio *et al.*, 2005; Russel e McAuliffe, 2008).

No estudo de Splunder *et al.* (1996) não são encontradas diferenças entre as vias abdominal e endovaginal após a avaliação de dez pacientes, entre 12 e 13 semanas, por ambas as vias. Nos demais estudos, a via de exame utilizada é a endovaginal (Ben-Ami *et al.*, 2002; Hata *et al.*, 2002; Haak *et al.*, 2005; Mäkikallio *et al.*, 2005), sendo a via abdominal exclusiva somente utilizada por Huggon *et al.* (2004) e Russel e McAuliffe (2008).

A ampliação da imagem do tórax, com o coração em posição apical, possibilita melhor visualização das quatro câmaras cardíacas e das valvas átrios-ventriculares (Figura 2), estando o dorso fetal anterior ou posterior.

Figura 2 - Coração ampliado em posição apical para identificação das valvas cardíacas, em feto de 12 semanas. A seta vermelha indica a valva tricúspide, e a seta branca a valva mitral

3.3.1 Regurgitação na valva tricúspide

O diagnóstico de regurgitação na valva tricúspide é feito quando se observa refluxo durante pelo menos metade da sístole, com velocidade maior que 80 cm/s (Figura 3). Fluxos de menor velocidade e duração (Figura 4) podem ser observados em alguns exames, correspondendo ao pequeno fluxo reverso (espica) durante o fechamento da valva (“click” valvar), ou aos fluxos das artérias aorta e pulmonar, que chegam a 50 cm/s (Faiola *et al.*, 2005).

Figura 3 - Refluxo na valva tricúspide (indicado pela seta) com velocidade máxima de 84,8 cm/s, em feto de 12 semanas

Figura 4 - Refluxo de baixa velocidade durante a sístole (indicado pela seta) que corresponde ao fluxo na saída dos vasos da base, em feto de 12 semanas

O Doppler colorido, no primeiro trimestre da gestação, mostra-se inferior ao pulsátil, na avaliação da RT. Este fato deve-se, provavelmente, ao pequeno tamanho do orifício valvar (02 mm), e à alta frequência cardíaca (FC) (média de 165 bpm), nesta fase da gestação (Faiola *et al.*, 2005). Em estudo de Huggon *et al.* (2003) setenta casos de RT são diagnosticados através do Doppler pulsátil, e em nenhum é possível visualizar o refluxo com o Doppler colorido. Assim, demonstra-se que não é possível descartar RT somente com o Doppler colorido.

3.4 AVALIAÇÃO DOPPLERVELOCIMÉTRICA DA VALVA TRICÚSPIDE

A metodologia empregada nos diversos estudos publicados sobre a avaliação dopplervelocimétrica do fluxo tricúspide em gestações únicas normais, no primeiro trimestre, está resumida na Tabela 1, e os seus principais achados na Tabela 2.

Tabela 1 - Metodologia dos estudos prospectivos que avaliam o fluxo através da valva tricúspide em gestações únicas normais, por meio da dopplervelocimetria pulsátil, realizados no final do primeiro e início do segundo trimestre da gestação

Autor	Ano	N	Idade gestacional (semanas)	Via de exame	Parâmetros avaliados
Wlädimiroff <i>et al.</i>	1991	30	11 a 13	Abdominal e endovaginal	Ondas A, E e relação E/A
Wlädimiroff <i>et al.</i>	1992	88	11 a 16	Abdominal ou endovaginal	Ondas A, E e relação E/A
Splunder <i>et al.</i>	1996	214	8 a 20	Abdominal e/ou endovaginal	Ondas A, E e relação E/A
Ben-Ami <i>et al.</i>	2002	87	14 a 16	Endovaginal	Ondas A e E
Hata <i>et al.</i>	2002	18	11 a 13	Endovaginal	Ondas A, E e relação E/A
Huggon <i>et al.</i>	2004	159	11 a 14	Abdominal	Onda E e relação E/A
Haak <i>et al.</i>	2005	85	11 a 14	Endovaginal	Ondas A, E e relação E/A
Mäkikallio <i>et al.</i>	2005	16	6 a 10	Endovaginal	Ondas A, E e relação A/E do fluxo AV
Russel e McAuliffe	2008	32	12 a 14	Abdominal	Relação E/A

Tabela 2 – Comparação de estudos prospectivos que avaliam as velocidades máxima e média ($\pm$ desvio-padrão) das ondas E, A, e a relação E/A, na dopplervelocimetria da valva tricúspide, em fetos no final do primeiro e início do segundo trimestre de gestação

Autor, ano (n)	IG (sem)	Onda E (cm/s)	Onda A (cm/s)	Vm (cm/s)	E/A
Wlädimiroff et al., 1991* (30)	11 a 13	20,5 $\pm$ 3,2	38,6 $\pm$ 4,7	8,9 $\pm$ 1,4	0,53 $\pm$ 0,05
Wlädimiroff et al., 1992 (88)	11 a 16	23,1 $\pm$ 4,9	41,9 $\pm$ 5,3	9,7 $\pm$ 2,1	-
Splunder et al., 1996 (214)**	9 a 12 10 a 20	15,7 25	28,7 41,4	6,3 10,5	0,53 0,59
Ben-Ami et al., 2002 (87)	14 a 16	25,3 $\pm$ 4,3	42,7 $\pm$ 5,7	-	0,59 $\pm$ 0,08
Huggon et al., 2004 (159)	11 a 14	24,7 $\pm$ 5,6	-	-	0,58 $\pm$ 0,08
Haak et al., 2005 (85)	11 a 14	23,1	39,9	-	0,58
Mäkikallio et al., 2005 (16)	6 a 10	-	-	-	0,45***
Russel e McAuliffe, 2008 (32)	12 a 14	29 $\pm$ 6	48 $\pm$ 9	-	0,6 $\pm$ 0,1

IG: idade gestacional; sem: semanas; VM: velocidade média

* Velocidades do fluxo atrioventricular, sem distinção das valvas mitral e tricúspide

**Número total de casos estudados compreendendo fetos entre nove e 20 semanas. Número de casos de 9 a 12 semanas e de 10 a 20 semanas não disponibilizados pelos autores.

*** Relação E/A nos fetos com 10 semanas de gestação

As primeiras avaliações do fluxo da valva tricúspide, no primeiro trimestre de gestação, são realizadas em 1991, por Wladimiroff *et al.*, em 30 fetos, entre 11 e 13 semanas, de gestações normais. Somente um examinador utiliza Doppler pulsátil, pelas vias abdominal e endovaginal combinadas, apenas uma vez em cada paciente. São avaliadas as velocidades máxima e média nas valvas AV. O fluxo AV é obtido em 19 fetos (63%), mas em apenas seis casos as duas valvas, mitral e tricúspide, são avaliadas com sucesso. Os autores não descrevem as velocidades de cada valva separadamente, mas relatam que as velocidades máxima e média mostram-se semelhantes em ambas. Demonstram que a velocidade do fluxo da onda A é aproximadamente o dobro da velocidade da onda E na avaliação AV. A frequência cardíaca fetal mantém-se entre 146 e 188 bpm (média de 169 ± 5 bpm), e não são estabelecidas correlações significativas entre o fluxo AV e a frequência cardíaca fetal.

No ano seguinte, o mesmo grupo (Wladimiroff *et al.*, 1992) estuda o fluxo AV em 88 fetos de gestações normais, entre 11 e 16 semanas. A média de idade materna é 26 anos (18 a 36 anos). As idades gestacionais são calculadas de acordo com a data da última menstruação (DUM), e confirmadas pelo comprimento crânio-nádega (CCN) (de 11 a 12 semanas) ou diâmetro biparietal (DBP) (entre 12 e 16 semanas). As avaliações das valvas mitral e tricúspide são executadas por dois examinadores, com Doppler pulsátil, pela via endovaginal ou abdominal, de acordo com a posição fetal. Avaliam as velocidades média (cm/s) e máxima (cm/s) das ondas E, A, e a relação E/A, além da FC fetal. É realizada avaliação

endovaginal em todas as pacientes de 11 a 12 semanas, em 55% das com 13 semanas, e em 22% das com 14 semanas. Em todas as mulheres com 15 a 16 semanas, e nos demais casos, o exame é abdominal. O sucesso na obtenção dos fluxos é 63,5% (56) na VT e 68% (60) na valva mitral (VM). Os autores demonstram significativa correlação negativa entre a FC fetal e a idade gestacional (IG) ($r = - 0,64$; $p < 0,0001$). Após ajuste de acordo com a FC fetal, estabelecem correlação positiva entre idade gestacional e: velocidade média, velocidade máxima da onda E da VT, relação E/A nas valvas tricúspide ($p < 0,0001$) e mitral ($p < 0,0001$). A velocidade da onda A da VT não varia com a IG. As velocidades médias e máximas das ondas E e A mostram-se maiores na VT em relação à VM ($p < 0,0001$).

Ainda no mesmo centro terciário, Splunder et al. (1996) estudam 214 gestações únicas, normais, entre oito e 20 semanas (média 13 semanas), em pacientes de 16 a 40 anos de idade (média 32 anos). A idade gestacional é baseada na DUM, medida do CCN (8 a 12 semanas) e medida do DBP (12 a 20 semanas). Apenas um examinador avalia as pacientes pela via endovaginal, entre oito e 13 semanas, e pela via abdominal, entre 14 e 20 semanas. As variáveis analisadas são as velocidades média (cm/s) e máxima (cm/s) das ondas E e A, a relação E/A do fluxo AV, e a FC fetal (determinada pelo intervalo de tempo entre dois ciclos cardíacos). O fluxo diastólico é monofásico com oito semanas de gestação, e bifásico em 6/17 (35,5%) casos com nove semanas, em 17/20 (85%) casos com 10 semanas, em 13/15 (86,7%) casos com 11 semanas e em todos os fetos a partir de 12 semanas. Os autores demonstram correlação inversamente proporcional

entre idade gestacional e FC fetal ($r = -0,81$; $p < 0,001$). Os valores médios $\pm$ desvio padrão (DP) da FC fetal são $175 \pm 6,1$ bpm com oito semanas, $158 \pm 6,4$ bpm com 15 semanas, e $152 \pm 5,1$ bpm com 20 semanas de gestação. A relação inversamente proporcional estabelecida entre os fluxos nas valvas mitral e tricúspide e a FC fetal, não é estatisticamente significativa quando reajustada pela idade gestacional. Na correlação com a idade gestacional, identifica-se um aumento linear significativo ($p < 0,01$) para as ondas E, A, relação E/A, e velocidade média, analisando os fluxos das valvas mitral e tricúspide conjuntamente (nove a 12 semanas de gestação), ou separadamente (10 a 20 semanas de gestação). Há diferença estatisticamente significativa das curva da onda A e da velocidade média se as valvas mitral e tricúspide são avaliadas conjuntamente (entre nove e 12 semanas), ou as valvas mitral (onda A, $p = 0,0003$; velocidade média, $p = 0,003$) e tricúspide (onda A, $p = 0,001$; velocidade média, $p = 0,0005$) são avaliadas separadamente (entre 10 e 20 semanas). Os autores estabelecem correlação positiva entre as velocidades médias e o CCN ($p < 0,001$), sem diferenças significativas na comparação entre o fluxo antes de 12 semanas (AV), ou depois (VT e VM separadas). Nas avaliações via transvaginal, os fluxos das ondas E ($p < 0,001$), A ($p < 0,001$), relação E/A ($p < 0,01$), e velocidade média ($p < 0,001$) da VT demonstram-se significativamente maiores que da VM, não se relacionando com a idade gestacional.

Em 2002, em estudo de Ben-Ami *et al.*, apenas um examinador avalia 87 gestações normais, via endovaginal, entre 14 e 16 semanas de gestação, datadas pela DUM e pela biometria fetal. Avaliam as velocidades máximas

das ondas E e A das valvas mitral e tricúspide. Os autores não demonstram correlação entre as velocidades do fluxo AV com a idade gestacional, contrariando estudos anteriores.

Também em 2002, Hata *et al.* avaliam prospectivamente 18 fetos de gestações normais, entre 11 e 13 semanas, com peso adequado ao nascimento. A IG é determinada pela DUM, e confirmada pelo CCN e pelo DPB. A avaliação é realizada via endovaginal, por apenas um examinador, utilizando Doppler colorido e pulsátil, para determinação das velocidades máximas no fluxo das valvas AV. Em todos os fetos também é medida a TN. A análise das valvas AV é possível em 78% (14) dos casos. Apenas a onda E da VM correlaciona-se com a IG ($r^2 = 0,40$, $p < 0,05$), não havendo correlação entre IG e a onda A da VM e as ondas E e A da VT. A TN correlaciona-se com as ondas E ($r^2 = 0,40$, $p < 0,05$) e A ($r^2 = 0,37$, $p < 0,05$) da VM e a onda E ($r^2 = 0,30$, $p < 0,05$) da VT, mas não com a onda A da VT. As relações E/A mitral e tricúspide não mostram correlação com a IG ou com a TN.

O fluxo da valva tricúspide também é correlacionado à TN por Haak *et al.* (2005) examinando 45 fetos com TN aumentada (acima do percentil 95), entre 11 e 14 semanas de gestação. Para grupo controle são avaliadas 85 pacientes, todas oriundas de reprodução assistida (24 de fertilização in vitro, 21 de inseminação intra-uterina e 40 com ciclos espontâneos monitorados). Todas as pacientes são submetidas a três avaliações, com intervalo de uma semana entre elas, para medidas das velocidades das ondas E, A e relação

E/A, nas valvas mitral e tricúspide. A ecocardiografia é realizada em todos os fetos, com 20 semanas de gravidez e, ao nascimento, os familiares respondem a um questionário sobre a saúde das crianças. Entre os fetos com TN aumentada 20 são aneuplóides, e o exame anatomopatológico é realizado em 20 das 23 gestações interrompidas. Não são encontradas diferenças de fluxo AV entre os fetos com TN normal ou aumentada. Entre aqueles com TN aumentada, não há diferenças no fluxo entre os com ou sem defeitos cardíacos. No entanto, dentre os casos com TN aumentada, os aneuplóides sofrem uma significativa diminuição nos valores das velocidades das ondas E e A, das valvas AV, quando comparados aos euplóides. A relação E/A não sofre alterações significativas e as velocidades dos fluxos das valvas mitral e tricúspide apresentam valores semelhantes.

Huggon *et al.* (2004) também comparam a onda E e a relação E/A de fetos normais com outros aneuplóides, com TN aumentada ou com cardiopatia estrutural isolada. Avaliam 638 gestações, pela via abdominal, entre 11 e 14 semanas (CCN entre 38 e 82 mm), divididas em quatro grupos. O primeiro constitui-se de 159 fetos normais, com TN abaixo do percentil 95, sem alterações cromossômicas, de gestantes encaminhadas devido a antecedente familiar de cardiopatia ou voluntárias. O segundo grupo de 199 fetos, com TN aumentada, com cariótipo normal. O terceiro grupo inclui 256 fetos aneuplóides, sendo 142 com trissomia do cromossomo 21 (49 com cardiopatia estrutural), 58 com trissomia do cromossomo 18, 19 com trissomia do 13, e 37 com síndrome de Turner. O quarto grupo inclui 24 fetos cromossomicamente normais com cardiopatia estrutural. Os autores

não demonstram diferença da velocidade da onda E e da relação E/A entre fetos com TN normal ou aumentada. Entretanto, os fetos com trissomia do cromossomo 21 apresentam aumento da relação E/A e diminuição da velocidade da onda E, em comparação com os fetos normais ou com TN aumentada. Dentre os fetos com trissomia do 21, a relação E/A é maior entre os que não apresentam cardiopatia estrutural. A onda E apresenta aumento estatisticamente significativo entre os fetos com trissomia do 18. Não são encontradas diferenças na relação E/A comparando os demais fetos aneuplóides, ou com cardiopatia estrutural isolada, com os fetos normais.

Em 2005, Mäkikallio *et al.* realiza estudo prospectivo com 16 gestantes examinadas semanalmente, entre seis e 10 semanas de gestação (IG confirmada pelo CCN). O grupo tem média etária de 31 anos (21 a 40 anos), e todas dão à luz recém-nascidos de termo, sem alterações morfológicas, com pesos, índices de Apgar e pH normais. As avaliações são realizadas pela via endovaginal, com Doppler pulsátil, para obtenção das velocidades máximas das ondas E e A, no fluxo bifásico, e calculada a relação A/E. A FC aumenta significativamente entre seis e 10 semanas, de 118 bpm para 167 bpm ($p < 0,001$). O fluxo AV mantém-se sempre monofásico antes da nona semana, bifásico em 11 de 16 pacientes, com nove semanas, e em todas as gestações, com 10 semanas. Entre nove e dez semanas, a relação A/E caiu de 2,8 para 2,2 ($p < 0,001$). Na 10ª semana, o refluxo foi identificado em 44% (7/16) das pacientes, sendo holossistólico em apenas um feto. Os casos de regurgitação AV, antes da 10ª semana, são todos não-holossistólicos.

Em 2008, Russell e McAuliffe realizam avaliação cardíaca em 32 fetos de gestações normais, entre 12 e 14 semanas completas (média 13 semanas), e CCN medindo entre 68 e 93 mm (média 79 mm), com translucência nuchal normal, de gestantes entre 21 e 40 anos de idade (média 30 anos). As gestações são datadas pela ultrassonografia precoce. Dois examinadores avaliam, via abdominal, as velocidades máximas do fluxo nas valvas mitral e tricúspide. Analisam a relação E/A em ambas, e demonstram valores semelhantes para as duas valvas.

3.5 REPRODUTIBILIDADE DA AVALIAÇÃO

DOPPLERVELOCIMÉTRICA DA VALVA TRICÚSPIDE

Em 1993, Huisman *et al.* avaliam a VT de 23 fetos entre 11 e 16 semanas. Os cálculos iniciais são feitos separadamente para cada semana gestacional, mas como não há diferenças entre os grupos, os autores analisam todos conjuntamente. Os coeficientes de variação são 4,3% para onda E, 2,2% para onda A, e 3,3% para relação E/A. A confiabilidade da avaliação foi de 93,4% na onda E, 96,6% na onda A, e 79,3% para a relação E/A.

Em 1996, Splunder *et al.*, do mesmo centro terciário, calculam coeficiente de variação menor que 6% na análise intra-observador, avaliando as velocidades máxima e média do fluxo AV, em gestações entre oito e 20 semanas. Os autores não relatam o número de casos avaliados. A análise

da reprodutibilidade intra-observador é realizada também por Mäkikallio *et al.* (2005) com 10 casos, entre seis e dez semanas de gestação, encontrando variação entre 5,0 e 13,2%, para a velocidade do fluxo AV.

Na avaliação da função cardíaca de 17 fetos realizada por Huggon *et al.* (2004), os autores encontram ampla variação dos limites de concordância para a relação E/A, nas avaliações intra e interobservador.

3.6 REFLUXO NA VALVA TRICÚSPIDE

A regurgitação AV ocorre antes da ejeção ventricular, quando a pressão do ventrículo supera a do átrio, e cessa quando a atrial supera a ventricular. A velocidade máxima da regurgitação atrioventricular é sempre maior que a velocidade de ejeção ventricular, devido à menor pressão atrial, em relação à pulmonar. Quando identificada em embriões entre sete e oito semanas, não ocorre imediatamente após o término da onda A, diferentemente dos fetos com mais de nove semanas. Provavelmente este atraso na regurgitação das gestações mais precoces seja devido à demora no aumento da pressão ventricular. Com o amadurecimento embrionário, o aumento da pressão ventricular aconteceria imediatamente após o término da diástole (Mäkikallio *et al.*, 2005).

A regurgitação atrioventricular, entre nove e 10 semanas de gestação, é descrita como achado frequente por Mäkikallio *et al.* (2005). Este fato

poderia ser explicado pelo aumento no volume sanguíneo neste período, sem tempo suficiente para a adaptação cardíaca. No entanto, Wloch *et al.* (2007) avaliam 80 gestações, entre seis e 10 semanas, não encontrando nenhum caso de regurgitação atrioventricular. Entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, é encontrada regurgitação tricúspide em 0,9% dos fetos normais, segundo estudo realizado por Kagan *et al.* (2009) com 19.614 pacientes de baixo risco.

No segundo e no terceiro trimestres da gestação, avaliações realizadas em fetos sem cardiopatia estrutural demonstram incidência de RT de 6% a 7%, geralmente apresentando curta duração durante a sístole, e velocidade máxima de até 2,0 m/s. Mesmo com morfologia cardíaca normal, a RT pode estar associada às alterações no funcionamento cardíaco, como aumento da pré-carga, pós-carga, ou disfunção cardíaca (Respondek *et al.*, 1994; Smrcek e Gembruch, 1999).

Analisando 22 gestações com RT isolada, entre 10 e 17 semanas, Smrcek e Gembruch (1999) encontram quatro casos de refluxo holossistólico, e 18 com duração de apenas parte da sístole. Após uma a sete semanas de diagnóstico, na reavaliação, a RT não é mais identificada, inclusive nos casos de regurgitação holossistólica. Na avaliação das crianças, após o nascimento, nada é encontrado. Concluem que se trata de fenômeno transitório.

A prevalência de RT na população aumenta proporcionalmente à TN, em fetos com cariótipo fetal anormal, e com o tabagismo materno. No entanto, quanto maior o peso materno, menor a prevalência de RT (Kagan *et al.*, 2009).

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

No período de fevereiro 2006 a agosto 2008, foi realizado estudo prospectivo observacional, no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.1 CASUÍSTICA

Gestantes encaminhadas pelos serviços de pré-natal para realização de exames ultrassonográficos no serviço de Ultrassonografia e Medicina Fetal do Ambulatório da Clínica Obstétrica HCFMUSP foram convidadas a participar do estudo.

4.1.1 Seleção das pacientes

Na ocasião do exame ecográfico oferecido rotineiramente entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, além da pesquisa de marcadores ultrassonográficos de aneuploidias fetais, foi realizado estudo dopplervelocimétrico do fluxo através da valva tricúspide fetal.

Critérios de inclusão

- Gestação única com feto vivo;
- Idade gestacional de 11 a 13 semanas e seis dias;

- concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa (Anexo B), aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria do HCFMUSP (Anexo A).

Critérios de exclusão

- Impossibilidade técnica na obtenção do sonograma do fluxo na valva tricúspide;
- Alterações nos achados do exame ultrassonográfico, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias: medida de translucência nucal maior ou igual ao percentil 95 para a respectiva idade gestacional, presença de onda 'a' reversa no sonograma do ducto venoso, osso nasal fetal não visibilizado, presença de regurgitação tricúspide;
- Peso fetal ao nascimento abaixo do percentil 10 ou acima do percentil 90 da curva de Alexander *et al.* (1996) para gestações únicas;
- Desfecho gestacional anormal: cariótipo fetal alterado, mal-formação fetal com diagnóstico pré e/ou pós-natal, abortamento, óbito fetal ou neonatal;
- Parto antes de 37 semanas;
- Resultado desconhecido da gestação.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Exame Ultrassonográfico

Todos os exames foram realizados no aparelho Envisor (Philips Ultrasound, Botthell, Estados Unidos), com transdutor de 3,5MHz pela via abdominal, ou de 7,5MHz pela via endovaginal.

4.2.2 Determinação da Idade Gestacional

A determinação e confirmação da idade gestacional foram realizadas a partir da medida do CCN, obtida em imagem sagital estrita do pólo cefálico e tronco fetais em posição neutra (Robinson e Fleming, 1975).

4.2.3 Parâmetros Ultrassonográficos

4.2.3.1 *Translucência nuchal*

A medida da espessura da translucência nuchal (Figura 5), em milímetros, foi realizada segundo metodologia preconizada pela “The Fetal Medicine Foundation” (Snijders *et al.*, 1998): imagem do perfil fetal em corte sagital, em posição neutra; ampliação da imagem para visualização na tela apenas da cabeça e do tórax fetais; medida da espessura máxima do espaço anecóico (translucência) entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical, posicionando o cursor de forma que sua linha horizontal fique na linha que delimita a TN.

Figura 5 - Imagem ultrassonográfica demonstrando corte sagital da face fetal e posicionamento correto dos marcadores para medida da translucência nuchal em feto de 12 semanas – HCFMUSP

4.2.3.2 Osso nasal

O exame do osso nasal fetal foi realizado conforme a técnica descrita por Cicero *et al.* (2002) (Figura 6). Este foi considerado visibilizado, não visibilizado ou indeterminado.

Figura 6 - Imagem ultrassonográfica demonstrando imagem sagital da face fetal e a visibilização do osso nasal (seta amarela) em feto de 12 semanas – HCFMUSP

4.2.3.3 Ducto venoso

Para o estudo dopplervelocimétrico do fluxo do ducto venoso foi empregada metodologia descrita anteriormente por Toyama *et al.* (2004) e o sonograma foi classificado qualitativamente em normal (quando a onda 'a' apresentava fluxo anterógrado) (Figura 7), anormal (quando o fluxo na onda 'a' apresentava sentido retrógrado), indeterminado ou não obtido.

Figura 7 - Sonograma do fluxo no ducto venoso, em feto com 12 semanas de gestação. A seta amarela indica a onda “a” positiva – HCFMUSP

4.2.4 Estudo Dopplervelocimétrico do Fluxo da Valva Tricúspide

Antes do início do recrutamento das gestantes para o presente estudo, foi realizado estudo piloto em que cada examinador avaliou 50 pacientes para aprimoramento da técnica.

Durante a avaliação ultrassonográfica, na melhor oportunidade para avaliação da VT, iniciaram-se as tentativas para obtenção dos sonogramas. Não havendo adequado posicionamento do feto durante este período,

iniciavam-se as tentativas ao final do exame, aguardando a mudança de posição fetal.

4.2.4.1 Técnica de Exame

No exame ultrassonográfico em tempo real, com o aparelho configurado no modo “eco fetal”, examinou-se o corte transverso do tórax fetal, com o coração em posição apical, e dorso fetal anterior ou posterior. A imagem foi então magnificada, para que o tórax ocupasse cerca de 70% da tela. Com a imagem ampliada, identificaram-se as quatro câmaras cardíacas e a VT. A janela do Doppler foi dimensionada entre um e três milímetros e posicionada sobre a valva tricúspide, mantendo ângulo de insonação menor que 20°, entre o feixe de ultrassom e o fluxo sanguíneo (Figura 8).

Figura 8 - Imagem ultrassonográfica ilustrando corte transverso do tórax fetal, câmaras cardíacas e valvas átrios-ventriculares, em feto de 12 semanas de gestação. A janela do Doppler está posicionada sobre a valva tricúspide (seta amarela), e o feixe de insonação tem ângulo menor que 20°. (VD: ventrículo direito, AD: átrio direito, VE: ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo) – HCFMUSP

O sonograma foi considerado adequado após o registro de pelo menos três ciclos cardíacos completos consecutivos e semelhantes. Em cada registro foram examinados: velocidade máxima da onda E, velocidade máxima da onda A, duração do ciclo cardíaco completo e da fase diastólica, e presença ou não de refluxo tricúspide (Figura 9). Dois pesquisadores realizaram a dopplervelocimetria da VT (MN e AWL).

Figura 9 - Esquema representativo do sonograma do fluxo através da valva tricúspide. E, representa medida da onda E (linha vermelha vertical); A, representa medida da onda A (linha azul vertical); D, representa medida da duração da diástole ventricular (linha vermelha horizontal); C, representa medida da duração do ciclo cardíaco completo (linha azul horizontal)

4.2.4.2 Reprodutibilidade

Para análise da reprodutibilidade intra e inter-observador, um subgrupo de pacientes, escolhido aleatoriamente, foi examinado duas vezes por cada examinador, na mesma ocasião.

4.2.4.3 Regurgitação

O refluxo na VT foi definido como fluxo retrógrado, durante a sístole ventricular, com velocidade superior a 80cm/s. Nos casos de refluxo, este foi classificado como não-holossistólico (quando durou apenas parte da sístole) ou holossistólico (quando perdurou por toda a fase sistólica do ciclo cardíaco), e foi avaliada a sua velocidade máxima (cm/s) (Figura 10).

Figura 10 - Sonograma do fluxo da valva tricúspide, em feto com 12 semanas de gestação. Presença de regurgitação holossistólica (seta), com velocidade maior que 80 cm/s (escala em cm/s à direita). E: onda E; A: onda A – HCFMUSP

4.2.5 Exame da Morfologia fetal

Durante o exame ultrassonográfico foi também analisada a morfologia fetal para investigação de anomalias, com complementação pela via endovaginal, quando necessário. Foram avaliados: crânio, plexos coróides, coluna vertebral, coração, posição e enchimento do estômago, repleção e

dimensão da bexiga, integridade da parede abdominal, e extremidades (Carvalho *et al.*, 2002).

A TN aumentada não foi considerada malformação fetal.

4.2.6 Segurança do Doppler

O uso do Doppler, durante o exame ultrassonográfico gestacional, expõe os tecidos maternos e fetais a níveis energéticos superiores aos registrados com o modo B, principalmente no modo pulsátil. Os possíveis efeitos biológicos dessa exposição incluem:

- efeito cavitacional: consiste na formação de bolhas gasosas no interior dos tecidos, quando expostos à pressão negativa. Devido à ausência do meio gasoso no interior dos fetos humanos, não há evidências de que esse efeito ocorra “in vivo” em condições habituais de exame. É avaliado através do índice mecânico (Holland *et al.*, 1996).
- efeito térmico: consiste na elevação da temperatura tecidual decorrente da absorção de parte da energia contida nas ondas ultra-sônicas (Bosward *et al.*, 1993). É o efeito de maior relevância clínica e pode ser avaliado pelo índice térmico, o qual traduz a máxima elevação térmica passível de ocorrer em tecido perfundido exposto a um transdutor em posição fixa. Índice térmico igual a um significa aumento de 1°C da temperatura do tecido exposto (Hershkovitz *et al.*, 2002). Os fatores que influenciam na elevação da temperatura são: as características do

ultrassom utilizado, as características do tecido avaliado, e a perfusão sanguínea no local avaliado.

Até o presente, estudos epidemiológicos de seguimento das crianças submetidas a exames ultrassonográficos pré-natais não demonstram efeitos deletérios (Salvesen e Eik-Nes, 1995). Entretanto, com o intuito de minimizar os riscos da exposição foram seguidas, neste estudo, as recomendações para o emprego seguro do Doppler no primeiro trimestre da gestação, segundo os comitês de segurança de diversas entidades relacionadas ao exercício da ultrassonografia (Laurel, 1993; Rott, 1998; Barnett e Maulik, 2001; Abramowicz *et al.*, 2003).

4.2.7 Acompanhamento das gestações e obtenção dos resultados

Todas as pacientes recrutadas foram encaminhadas para ultrassonografia morfológica, neste serviço, no segundo trimestre da gestação, entre 20 e 24 semanas. A ecocardiografia fetal foi realizada quando indicada, segundo protocolo do HCFMUSP (Lopes, 2007).

O resultado das gestações foi investigado através da revisão de prontuários do HCFMUSP, quando o parto ocorreu na Instituição, ou por meio de contato telefônico direto com as pacientes, se o parto foi realizado em outros serviços.

Em relação ao resultado da gestação foram anotados:

- condições de nascimento: abortamento, óbito fetal ou nascido vivo;
- idade gestacional no desfecho: expressa em semanas;
- peso ao nascimento: expresso em gramas;
- sexo do recém-nascido;
- presença de alterações do cariótipo ou morfologia fetal (constatada em exame ante-natal ou no período neonatal).

4.2.8 Variáveis

Para análise estatística, além das variáveis dopplervelocimétricas, foram consideradas algumas variáveis clínicas, maternas e ultrassonográficas.

4.2.8.1 *Variáveis Maternas*

Para cada gestante incluída foram anotados dados demográficos como:

- idade materna: expressa em anos;
- peso: expresso em quilogramas (kg);
- estatura: expressa em metros (m);
- índice de massa corporal (IMC): calculado através da razão do peso materno pelo quadrado da altura (Kg/m^2);
- número de gestações;
- paridade;
- número de abortamentos anteriores;

4.2.8.2 Variáveis Ultrassonográficas e Gestacionais

- idade gestacional: expressa em semanas e determinada pelo CCN (Robinson e Fleming, 1975);
- medida da translucência nuchal: expressa como a diferença entre o valor observado da TN e a média esperada para a respectiva medida de comprimento cabeça-nádega fetal, expressa em milímetros (Spencer *et al.*, 2003).

4.2.8.3 Variáveis Dopplervelocimétricas do fluxo tricúspide

Em cada avaliação foram registradas as variáveis listadas abaixo:

- Velocidade máxima da onda E: expressa em cm/s;
- Velocidade máxima da onda A: expressa em cm/s;
- Relação E/A;
- Duração do ciclo cardíaco completo: expressa em milissegundos (ms) ;
- Duração da diástole: expressa em milissegundos;
- Relação D/C.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para examinar a representatividade do grupo de estudo, os parâmetros demográficos deste foram comparados com o grupo excluído utilizando teste t Student.

Para a análise descritiva dos parâmetros dopplervelocimétricos examinados foram calculados: média, desvio-padrão, intervalo e percentis cinco e 95.

Os dados do sonograma foram correlacionados entre si através de análise de regressão linear multivariada. Estes dados também foram correlacionados com: idade gestacional (correlação linear), variáveis maternas (regressão linear multivariada), e desvio da translucência nugal (correlação linear).

Para avaliação da reprodutibilidade intra e inter-observador foi utilizado o coeficiente de correlação intra-classes (ICC). Os resultados, de acordo com o ICC são classificados em pobres ($ICC < 0,20$), razoáveis (0,21 a 0,40), moderados (0,41 a 0,60), bons (0,61 a 0,80) e muito bons (0,81 a 1,0). Também foram utilizados gráficos de Bland-Altman para demonstração do intervalo de confiança entre os examinadores (Majida *et al.*, 2009).

4.3.1 Tamanho amostral

Para determinar os valores normais dos parâmetros dopplerfluxométricos do fluxo tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, consideramos erro de estimativa de 10% do maior valor médio encontrado, e desvio-padrão esperado de até 10 cm/s, baseado nos estudos anteriores publicados na literatura (Wlädimiroff *et al.*, 1991; Wlädimiroff *et al.*, 1992; Splunder *et al.*, 1996; Ben-Ami *et al.*, 2002; Huggon *et al.*, 2004; Haak *et al.*, 2005; Mäkikallio *et al.*, 2005; Russel e McAuliffe, 2008). Abaixo estão descritas as amostras calculadas, para realização deste estudo, para cada semana gestacional, de acordo com o nível de significância (Bolfarine e Bussab, 1994):

- nível de significância de 1%: 27 casos;
- nível de significância de 5%: 15 casos;
- nível de significância de 10%: 11 casos.

4.3.2 Caracterização da amostra

A amostra inicial compreendeu 360 casos, avaliados à ultrassonografia, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias. Em oito casos (2,2%) não foram obtidos sonogramas satisfatórios por dificuldade técnica (posição fetal inadequada ou movimentação fetal excessiva).

Dos 353 (98%) casos avaliados com sucesso, não foram obtidos os resultados da gestação de 35 (9,7%).

Dentre os fetos examinados, 19 (5,3 %) apresentaram TN acima do percentil 95 e, dentre estes, três (0,8%) acima do percentil 99. Em dois casos (0,6%) foi diagnosticada onda A reversa do ducto venoso e em três (0,8%) o osso nasal não foi visibilizado. Em cinco casos (1,4%) havia regurgitação na VT, sendo holossistólica em três casos (0,8%), com velocidades de 117, 146 e 112 cm/s, e não-holossistólica em dois casos (0,8%), com velocidades de 91 e 131 cm/s.

Cento e vinte e duas gestações apresentaram uma ou mais das seguintes alterações do desfecho gestacional:

- aborto (n=7);
- alterações morfológicas (diagnostico pré e/ou pós-natal) (n=14):
artéria umbilical única (n=2), comunicação inter-ventricular (n=2) e um caso para cada um dos diagnósticos a seguir: comunicação interatrial, cisto abdominal, hidrotórax, rim policístico, aneurisma de veia de Galeno, pé torto bilateral, hidronefrose bilateral, onfalocele, polidactilia

e um feto com múltiplas mal-formações (pé torto unilateral, onfalocele e polidactilia);

- alteração do cariótipo fetal (n=2): um caso de trissomia do cromossomo 21 e um caso de trissomia do 18;
- prematuridade (idade gestacional ao nascimento menor que 37 semanas) (n=62);
- peso ao nascimento abaixo do percentil 10 (Alexander *et al.*, 1996) (n=56);
- peso ao nascimento acima do percentil 90 (Alexander *et al.*, 1996) (n=26);
- óbito neonatal (n=2): um caso devido a distúrbio metabólico (hipocalcemia) e um caso de recém-nascido com aneurisma de veia de Galeno.

Desta forma, após a exclusão dos casos listados acima, a análise estatística final foi baseada em grupo de 166 casos com desfecho conhecido e normal da gestação.

As características das gestantes na população estudada e dos casos excluídos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, com exceção do número de abortamentos anteriores e estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação das gestantes com desfecho normal da gestação, entre 11 e 13 semanas e 6 dias, incluídas no estudo (n=166), comparadas com os casos excluídos (n=194) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008*

<u>Parâmetro</u>	<u>Grupo de Estudo</u>	<u>Gestações excluídas</u>	<u>p</u>
Idade (anos)	29,3 ± 7,0 (13,2 - 44,4)	29,5 ± 6,4 (14,6 - 45,6)	0,78
Peso (Kg)	62,8 ± 13,5 (33 - 124)	63,5 ± 13,6 (41 - 116)	0,75
Estatura (m)	1,6 ± 0,07 (1,4 - 1,8)	1,6 ± 0,07 (1,4 - 1,8)	0,18
IMC (kg/m²)	24,1 ± 4,6 (15,1 - 38,3)	24,8 ± 4,8 (15,7 - 43,7)	0,17
Número de gestações	2,3 ± 1,3 (1,0 - 8,0)	2,6 ± 1,6 (1,0 - 11,0)	0,21
Paridade	0,93 ± 1,0 (0 - 5,0)	1,0 ± 1,1 (0 - 5,0)	0,92
Número de abortos anteriores	0,36 ± 0,81 (0 - 5,0)	0,5 ± 1,0 (0 - 6,0)	0,03

* Valores expressos em média ± desvio-padrão (intervalo)

A amostra final foi constituída de 166 casos, de gestações entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias, com recém-nascidos normais, a termo, e com peso adequado ao nascimento.

À avaliação ultrassonográfica, a idade gestacional variou de 11,3 a 13,9 semanas, com média e desvio-padrão de $12,7 \pm 0,7$ semanas. A medida do CCN variou de 45 a 84 mm, com média e desvio-padrão de $62,5 \pm 9,4$ mm. Foram avaliados 24 (14,4%) casos na 11ª semana, 84 (50,6%) casos na 12ª semana e 58 (34,9%) casos na 13ª semana de gestação (Gráfico 1). Em apenas um (0,6%) caso foi necessária avaliação via endovaginal, por dificuldade técnica.

*IG: idade gestacional; sem: semanas gestacionais

Gráfico 1 - Histograma da distribuição do grupo de estudo, segundo a idade gestacional, em gestações de 11 a 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008*

A média e o desvio-padrão da TN foram $1,4 \pm 0,31\text{mm}$, respectivamente, com valor máximo de 2,1mm e mínimo de 0,6mm. O desvio da TN, calculado como a diferença entre a medida observada e o respectivo valor médio para a idade gestacional, foi de $-0,11\text{mm} \pm 0,29\text{ mm}$, variando entre -0,9 e 0,6 mm.

No momento do parto, a média da idade gestacional e o desvio padrão foram $39,2 \pm 1,2$ semanas (37 a 44,6 semanas), com peso ao nascimento de $3299 \pm 347\text{g}$ (2550 a 4000g), sendo 79 (47,6%) recém-nascidos do sexo feminino e 87 (52,4%) do sexo masculino.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS

DOPPLERVELOCIMÉTRICAS

A análise descritiva quantitativa das variáveis velocidade da onda E, velocidade da onda A, duração da diástole e do ciclo cardíaco, e as relações entre E/A e D/C estão descritos na Tabela 4 e resumidos na Figura 11.

Tabela 4 - Parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

	Média ($\pm$ DP)	Intervalo	Percentil 5	Percentil 95
CICLO (ms)	390 $\pm$ 21,1	317 – 458	358	429
DIASTOLE (ms)	147 $\pm$ 18,0	104 – 222	121	178
D/C	0,38 $\pm$ 0,04	0,28 - 0,55	0,32	0,44
ONDA E (cm/s)	25,0 $\pm$ 4,6	9,2 - 36,8	17,5	32
ONDA A (cm/s)	42,9 $\pm$ 5,9	26,4 - 57,3	33,9	52,8
E/A	0,58 $\pm$ 0,07	0,24 - 0,78	0,48	0,67

Figura 11 - Valor médio ($\pm$ DP) das variáveis do sonograma da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias. E: velocidade da onda E, A: velocidade da onda A, D: duração da diástole, C: duração do ciclo cardíaco – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

5.2 CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DOPPLERVELOCIMÉTRICAS COM A IDADE GESTACIONAL

Foram correlacionadas com a IG as velocidades das ondas E, A, durações do ciclo cardíaco e da diástole, e relação D/C. Com exceção da velocidade da onda A, as demais variáveis dopplerveLOCIMÉTRICAS da valva tricúspide correlacionaram-se significativamente com a idade gestacional (Tabela 5). Os valores de acordo com a idade gestacional estão descritos na Tabela 6, e representados nos Gráficos de 2 a 7.

Tabela 5 - Correlação das variáveis dopplervelocimétricas do fluxo na valva tricúspide e idade gestacional, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

	Regressão linear	r	P
CICLO	$10,317784 \times IG + 259,455021$	0,33	$p < 0,0001$
DIASTOLE	$9,130853 \times IG + 31,669531$	0,34	$p < 0,0001$
D/C	$0,013582 \times IG + 0,205166$	0,25	$p = 0,0014$
ONDA E	$1,525017 \times IG + 5,395036$	0,22	$p < 0,0037$
ONDA A	$0,554581 \times IG + 35,90061$	0,063	$p = 0,42$
E/A	$0,026389 \times IG + 0,240896$	0,27	$p = 0,0004$

Tabela 6 – Valor médio dos parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo da valva tricúspide, nas diferentes semanas gestacionais, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, de acordo com a semana gestacional (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Semana gestacional (n)	CICLO (ms)	DIASTOLE (ms)	D/C	ONDA E (cm/s)	ONDA A (cm/s)	E/A
11 semanas (24)	377,5	135,8	0,36	22,5	42,3	0,54
12 semanas (84)	387,8	146,2	0,38	24,7	42,6	0,58
13 semanas (58)	399,1	154,2	0,39	25,7	43,7	0,58

Gráfico 2 - Correlação da velocidade máxima da onda E, na valva tricúspide, com a idade gestacional, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Gráfico 3 - Correlação da velocidade máxima da onda A (cm/s), na valva tricúspide, com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Gráfico 4 - Correlação da relação E/A, na valva tricúspide, com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Gráfico 5 - Correlação do tempo de duração do ciclo cardíaco (ms) com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Gráfico 6 - Correlação do tempo de duração da diástole cardíaca (ms) com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias ($n=166$) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Gráfico 7 - Correlação da relação D/C com a idade gestacional (IG) (semanas), entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias ($n=166$) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

5.3 CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DOPPLERVELOCIMÉTRICAS COM O DESVIO DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL

Analizamos as correlações entre o desvio da TN e as velocidades das ondas E, A, durações do ciclo cardíaco e da diástole, e relação D/C. Não foi demonstrada correlação significativa entre as variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide e o desvio da TN, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Correlação das variáveis dopplerveLOCIMÉTRICAS do fluxo na valva tricúspide com o desvio da translucência nugal, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

CICLO (ms)	DIASTOLE (ms)	ONDA E (cm/s)	ONDA A (cm/s)	RELAÇÃO E/A	RELAÇÃO D/C
r=-0,068 p=0,38	r=-0,052 p=0,50	r=0,034 p=0,67	r=0,039 p=0,62	r=0,0079 p=0,92	r=-0,025 p=0,75

5.4 CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS DOPPLERFLUXOMÉTRICAS DA VALVA TRICÚSPIDE COM AS VARIÁVEIS MATERNAS

Correlacionamos as velocidades das ondas E, A, durações do ciclo cardíaco e da diástole, e relação D/C, com idade materna, paridade, IMC, número de gestações e número de abortos. Entre as variáveis dopplervelocimétricas da valva tricúspide e as variáveis maternas houve correlação estatisticamente significativa apenas a entre idade materna e a velocidade da onda E (Tabela 8)

Tabela 8 – Correlação das variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias de gestação, com as variáveis maternas (n=166) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

	Ciclo (ms)	Diástole (ms)	Onda E (cm/s)	Onda A (cm/s)	Relação E/A	Relação D/C
Idade	r = -0,12 p = 0,17	r = -0,08 p = 0,34	r = -0,18 p = 0,04	r = -0,16 p = 0,07	r = -0,06 p = 0,52	r = -0,04 p = 0,67
Número de gestações	r = 0,02 p = 0,83	r = -0,02 p = 0,86	r = 0,02 p = 0,80	r = 0,03 p = 0,71	r = -0,003 p = 0,97	r = -0,03 p = 0,76
Paridade	r = -0,02 p = 0,81	r = 0,01 p = 0,89	r = -0,03 p = 0,75	r = -0,04 p = 0,66	r = 0,002 p = 0,98	r = 0,02 p = 0,79
Abortos anteriores	r = -0,007 p = 0,94	r = 0,02 p = 0,81	r = -0,005 p = 0,95	r = -0,02 p = 0,78	r = 0,02 p = 0,81	r = 0,03 p = 0,75
IMC	r = 0,04 p = 0,66	r = 0,11 p = 0,22	r = 0,04 p = 0,61	r = 0,02 p = 0,86	r = 0,04 p = 0,65	r = 0,11 p = 0,22

5.5 CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS

DOPPLERFLUXOMÉTRICAS DA VALVA TRICÚSPIDE

Correlacionando as variáveis dopplerfluxométricas do fluxo da valva tricúspide entre si (Tabela 9), foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre:

- a duração do ciclo cardíaco e a duração da diástole;
- a duração da diástole e a velocidade máxima da onda A;
- a velocidade máxima da onda E e a velocidade máxima da onda A;
- a velocidade máxima da onda E e a relação D/C;
- a velocidade máxima da onda A e a relação D/C.

Tabela 9 - Correlação entre as variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e seis dias (n=166). As variáveis dependentes estão representadas na coluna à esquerda, e as independentes na linha superior – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

		variáveis independentes					
		CICLO	DIÁSTOLE	ONDA E	ONDA A	E/A	D/C
variáveis dependentes	CICLO	-	r = 0,53 p<0,0001	r = 0,048 p = 0,55	r = - 0,04 p = 0,58	r = - 0,04 p = 0,60	-
	DIÁSTOLE	r = 0,53 p<0,0001	-	r = 0,14 p = 0,07	r = - 0,15 p = 0,05	r = - 0,12 p = 0,11	-
	ONDA E	r = 0,13 p = 0,10	r = - 0,11 p = 0,16	-	r = 0,77 P<0,0001	-	r = 0,12 p = 0,12
	ONDA A	r = - 0,08 p = 0,32	r = 0,06 p = 0,44	r = 0,77 p<0,0001	-	-	r = -0,08 p = 0,33
	E/A	r = 0,13 p = 0,11	r = - 0,11 p = 0,17	-	-	-	r = 0,12 p = 0,13
	D/C	-	-	r = 0,16 p = 0,04	r = - 0,17 p = 0,03	r = - 0,14 p = 0,08	-

D/C = relação diástole/ciclo cardíaco; E/A = relação onda E/onda A

5.6 REPRODUTIBILIDADE

A análise de reprodutibilidade inter e intra-observador foi realizada com 12 casos, cada um avaliado duas vezes por cada examinador, denominados 1 e 2. As variáveis analisadas foram duração do ciclo cardíaco, tempo de duração da diástole, velocidade máxima das ondas E e A (Tabela 10 e Gráficos de 8 a 11).

A reprodutibilidade intra-observador do examinador um, de acordo com o ICC, foi classificada como muito boa na avaliação da diástole, boa na avaliação do ciclo cardíaco, e moderada nas avaliações das ondas E e A.

A reprodutibilidade intra-observador do examinador dois foi classificada como muito boa na avaliação da diástole e do ciclo cardíaco, boa na avaliação da onda E, e moderada na avaliação da onda A.

A reprodutibilidade inter-observador demonstrou boa correlação na avaliação do ciclo cardíaco e da diástole, e moderada nas avaliações das ondas E e A.

Tabela 10 - Valores do coeficiente de correlação intra-classes na reprodutibilidade das variáveis dopplerfluxométricas da valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12) – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008

Variável	Examinador	<u>Intervalo de concordância (95%)</u>		<u>Coeficiente de correlação intra-classes</u>	
		Limite inferior	Limite superior	Intra-observador	Inter-observador
Ciclo cardíaco*	1	-30,7	35,5	0,79	0,70
	2	-16,1	25,1	0,84	
Diástole*	1	-20,1	12,8	0,85	0,63
	2	-20,1	27,4	0,82	
Onda E**	1	-9,0	9,2	0,53	0,53
	2	-8,6	6,1	0,64	
Onda A**	1	-8,3	13,1	0,46	0,45
	2	-12,8	7,7	0,49	

* limites inferior e superior para ciclo e diástole expresso em ms

** limites inferior e superior para ondas E e A expresso em cm/s

Gráfico 8 - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas do ciclo cardíaco fetal, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)

Gráfico 9 - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da diástole cardíaca fetal, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador).

Gráfico 10 - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da velocidade da onda E, na valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)

Gráfico 11 - Gráficos de Bland-Altman da reprodutibilidade das medidas da velocidade da onda A, na valva tricúspide, entre 11 e 13 semanas e 6 dias (n=12). A linha verde representa a média e as linhas pretas demonstram o intervalo de confiança 95% – HCFMUSP – fevereiro de 2006 a agosto de 2008 (a: examinador 1; b: examinador 2; c: inter-observador)

O presente estudo demonstra os achados dopplervelocimétricos normais do fluxo através da VT, de 11 a 13 semanas e seis dias. Escolhemos esta fase da gestação por corresponder ao período de rastreamento de aneuploidias, através da translucência nugal, proporcionando oportunidade ímpar para avaliação da função e anatomia cardíacas. Além disso, no final do primeiro trimestre, já é possível a realização de ecocardiografia precoce, via abdominal ou endovaginal, com taxas de detecção que variam de 50 a 95%, sendo possível avaliar adequadamente apenas 20 a 37% dos casos, com 11 semanas, mas 95 a 100% dos fetos, com 14 semanas (McAuliffe *et al.*, 2005, Marques Carvalho *et al.*, 2008). Na 11ª semana, a posição do coração fetal é semelhante à de uma gestação mais avançada, e, na 12ª semana, a posição das grandes artérias é semelhante à de um feto no segundo trimestre (Carvalho *et al.*, 1998; Russell e McAuliffe, 2008).

Os estudos anteriores que avaliam a valva tricúspide incluem pacientes em diferentes idades gestacionais. Wlädimiroff *et al.* (1991) avaliam as valvas átrios-ventriculares nesta mesma fase, entre 11 e 13 semanas, no entanto, não diferenciam os achados da VM e da VT. No estudo seguinte de Wlädimiroff *et al.* (1992), os autores incluem também em sua casuística fetos no início do segundo trimestre, até 16 semanas, assim como Ben-Ami *et al.* (2002). Dentre os estudos realizados no mesmo período que o nosso, as pesquisas de Hata *et al.* (2002) e Russell e McAuliffe (2008) têm pequena casuística, avaliando 18 e 32 casos, respectivamente. O estudo de Haak *et al.* (2005), incluindo 85 pacientes, entre 11 e 14 semanas, utiliza população

selecionada do grupo de reprodução assistida. Apesar do desfecho normal de todas estas gestações, a escolha da população pode interferir no resultado da pesquisa. Huggon *et al.* (2004) também avaliam fetos normais selecionados em população de alto risco para cardiopatias.

Já em 1996, Splunder *et al.*, com o objetivo de avaliar a evolução do fluxo na VT, realizam avaliação de fetos de oito a 20 semanas, incluindo então, além de pacientes no 2º trimestre, gestações com menos de 11 semanas. Mälikallio *et al.* (2005) também avaliam pacientes com idade gestacional mais precoce (seis a dez semanas). No entanto, em fases mais iniciais da gestação, há grande diferença no fluxo da VT, principalmente devido a dois fatores importantes. O primeiro é que a VT só tem sua formação completada entre nove e 10 semanas de gestação (Allan *et al.*, 1997). O segundo fator é a mudança das características de seu fluxo de monofásico, formado somente pela onda A, para bifásico, formado pelas ondas E e A. A melhora do relaxamento ventricular, nesta fase, permitindo o enchimento precoce do ventrículo, e assim formando a onda E, seria uma das explicações para a modificação do fluxo. Outra hipótese é que com a queda da FC, que é muito alta até nove semanas, aumentaria a duração da diástole, deixando então tempo suficiente para a fase de enchimento ventricular precoce. A resolução da imagem dos aparelhos também é considerada como fator limitante na visualização do fluxo bifásico no período embrionário (Splunder *et al.*, 1996).

Selecionarmos gestações de 11 a 13 semanas e seis dias, permitiu-nos avaliar a VT já completamente formada, com fluxo semelhante ao do 2º trimestre, e fase de enchimento ventricular bifásica, composta pelo enchimento precoce (onda E) e pela contração atrial (onda A). Além disso, com a maturação do sistema de condução parassimpático, há queda progressiva da FC neste período, facilitando a avaliação do fluxo sanguíneo (Blaas *et al.*, 1995; Montenegro *et al.*, 1997).

É importante ressaltar que, antes de iniciar a coleta de dados, os dois examinadores, ambos especializados em medicina fetal, realizaram treinamento, por meio de estudo piloto, com 50 pacientes cada um. A técnica de avaliação da VT escolhida foi baseada em estudos anteriores, os quais apresentam técnicas muito semelhantes, com pequenas variações como diferentes ângulos de insonação, ou número de ciclos avaliados (Wlădimiroff *et al.*, 1991; Wlădimiroff *et al.*, 1992; Splunder *et al.*, 1996; Ben-Ami *et al.*, 2002; Hata *et al.*, 2002; Hugon *et al.*, 2004; Haak *et al.*, 2005; Mäkilä *et al.*, 2005; Russell e McAuliffe, 2008).

A escolha da via utilizada em nosso estudo foi baseada no fato da avaliação da translucência nuchal e demais marcadores de aneuploidia fetal, no primeiro trimestre da gestação, ser realizada quase sempre pela via abdominal. A via endovaginal, apesar de proporcionar a melhor abordagem para avaliação precoce da morfologia fetal, fica reservada apenas para os casos de grande dificuldade técnica, como posição fetal ou obesidade materna, pois não é necessária habitualmente. Como optamos pela

avaliação da VT simultaneamente à pesquisa da TN, todos os exames foram iniciados pela via abdominal, utilizando a via endovaginal quando necessário. Dentre os 166 casos incluídos em nossa análise, apenas em um (0,6%) foi necessária complementação endovaginal para dopplervelocimetria tricúspide, o que confirma a viabilidade da avaliação abdominal.

Na literatura a maioria dos autores utiliza as duas vias para abordagem da valva. Wlädimiroff *et al.* (1991) combinam as vias endovaginal e abdominal em todos os exames, entre 11 e 13 semanas. Em 1992, Wlädimiroff *et al.* ainda utilizam a via endovaginal em 22% das pacientes com 14 semanas, avaliando exclusivamente pela via abdominal apenas pacientes a partir de 15 semanas de gestação. Splunder *et al.* (1996) reservam a via abdominal somente para pacientes a partir de 14 semanas. Outros autores utilizam exclusivamente a via endovaginal, para todas as pacientes, mesmo com idade gestacional acima de 11 semanas (Ben-Ami *et al.*, 2002; Hata *et al.*, 2002; Haak *et al.*, 2005). Apenas Huggon *et al.* (2004) e Russel e McAuliffe (2008) optam pela via abdominal em todas as pacientes, no final do primeiro trimestre.

Como alguns destes trabalhos datam de mais de 15 anos atrás, acreditamos que a qualidade dos aparelhos de ultrassonografia utilizados na época, com pior resolução de imagem dos transdutores abdominais, seja o principal motivo para a preferência pela via endovaginal em alguns estudos. Esta hipótese é reforçada pelo estudo mais recente, de Russel e McAuliffe (2008), onde os autores conseguem avaliar adequadamente não apenas o

fluxo AV dos fetos, mas também a anatomia cardíaca em todos os casos, pela via abdominal.

As gestações avaliadas em nosso estudo foram datadas de acordo com o CCN na ocasião do exame. Na prática obstétrica, as gestações são datadas, inicialmente, de acordo com a data da última menstruação, corrigindo a idade gestacional pelo CCN apenas quando há variação maior que a esperada para o período gestacional da ultrassonografia. No entanto, o aumento da medida da TN é proporcional ao tamanho do feto, modificando os percentis 95 e 99 para a idade gestacional. Sendo assim, em um feto com determinado CCN, cada medida da TN representa um fator de correção para cálculo do risco de trissomias (Nicolaidis, 2005). Com o intuito de correlacionar adequadamente a medida da TN e as variáveis dopplervelocimétricas da VT, optamos pela datação das gestações de acordo com o CCN.

Para determinação dos valores habituais do fluxo tricúspide selecionamos apenas gestações com desfecho normal, excluindo 55% dos casos recrutados. Todavia, comparando as pacientes do grupo de estudo com as pacientes excluídas, obtivemos populações semelhantes em idade, peso, estatura, IMC, número de gestações e paridade. A única diferença encontrada entre os dois grupos foi o maior número de abortos na população excluída. Este achado pode ser explicado pela exclusão dos casos com resultados adversos, provavelmente associados a patologias maternas de maior risco para abortamento.

A pesquisa das velocidades máximas do fluxo AV é realizada inicialmente por Wlädimiroff *et al.* (1991). No entanto, os autores analisam conjuntamente a velocidade no fluxo das valvas mitral e tricúspide e não descrevem as velocidades de cada uma separadamente. As velocidades máximas das ondas E e A, na VT, são analisadas pelo mesmo grupo, no ano seguinte (Wlädimiroff *et al.*, 1992), e por outros autores (Ben-Ami *et al.*, 2002; Haak *et al.*, 2005; Russel e McAuliffe, 2008), apresentando achados semelhantes aos de nosso estudo. Já no estudo de Splunder *et al.* (1996), os casos são divididos em dois grupos para análise, entre nove e 12 semanas, e entre 10 e 20 semanas, com resultados diferentes entre eles. Os valores da relação E/A encontrados em todos os trabalhos, entre 0,53 e 0,6, é concordante com o nosso estudo (relação E/A = 0,58) (Wlädimiroff *et al.*, 1991; Splunder *et al.*, 1996; Ben-Ami *et al.*, 2002; Huggon *et al.*, 2004; Haak *et al.*, 2005; Mäkilallio *et al.*, 2005; Russel e McAuliffe, 2008).

De maneira semelhante, os valores observados para duração do ciclo cardíaco e da diástole são semelhantes aos relatados na literatura por Splunder e Wlädimiroff (1996).

Em nossas avaliações da dopplervelocimetria tricúspide, encontramos aumento linear da velocidade da onda E e da relação E/A com a IG, mas não da velocidade da onda A, achados que estão de acordo com os de Wlädimiroff *et al.* (1992). Estudo de Splunder *et al.* (1996), no entanto, demonstra também aumento linear da onda A com a IG. Outros autores não demonstram correlação de nenhuma destas variáveis com a IG (Ben-Ami *et*

al., 2002; Hata *et al.*, 2002). Segundo Ben-Ami *et al.* (1992), esta falta de correlação talvez se deva ao pequeno período por eles analisado (14 a 16 semanas), e também ao fato de que a fase de aumento mais significativo das velocidades das ondas E e A seja entre 10 e 13 semanas, segundo estudo de Splunder *et al.* (1996). No entanto, o estudo de Hata *et al.* (2002), realizado justamente entre 11 e 13 semanas, também não demonstra mudança das variáveis dopplervelocimétricas com a idade gestacional. A pequena casuística (n=18) do estudo de Hata *et al.* (2002) pode ter influenciado os resultados.

Há importantes alterações acontecendo a cada semana no fluxo cardíaco, nesta fase, e o fato dos autores estudarem fetos em diferentes idades gestacionais contribui, algumas vezes, para diferentes resultados. Entre os que influenciam as velocidades do fluxo na valva tricúspide estão a maturação do sistema nervoso parassimpático, a contração atrial, o relaxamento miocárdico e o volume sanguíneo. O aumento da velocidade da onda E, no final do primeiro trimestre, pode ser justificado pela melhora do relaxamento miocárdico, facilitando o enchimento ventricular precoce. O aumento da onda E, sem variação da onda A, provocaria, conseqüentemente o aumento da relação E/A. Splunder e Wlädimiroff (1996) sugerem que, com o avançar da gestação, haja um desvio do sangue da fase de contração atrial (onda A) para a fase de enchimento ventricular precoce (onda E). Outro fator que poderia estar associado ao aumento da velocidade do fluxo tricúspide nesta fase é o aumento do volume sanguíneo, já que é um período de grandes mudanças na circulação fetal. Em nosso

estudo, houve aumento das medidas do ciclo cardíaco e da diástole com a IG, assim como demonstrado por Splunder e Wlădimiroff (1996). A relação do ciclo cardíaco com a IG, provavelmente, é resultado do progressivo desenvolvimento do sistema nervoso parassimpático, interferindo na duração das fases do ciclo cardíaco (Splunder e Wlădimiroff, 1996).

Na análise multivariada entre os diferentes parâmetros dopplervelocimétricos do fluxo na VT, encontramos correlação entre as ondas E e A, que pode ser justificada pela dependência de ambas do volume do fluxo sanguíneo, pois são dependentes de diferentes funções cardíacas: enquanto a velocidade da onda E depende do relaxamento do ventrículo, a velocidade da onda A depende da contração do átrio. A frequência cardíaca também pode ser um fator comum de interferência em ambas.

A correlação descrita entre ciclo cardíaco e diástole seria esperada, já que uma é parte do outro e, além disso, com a idade gestacional, ocorre o aumento da fase diastólica, em relação ao ciclo cardíaco, à custa da diminuição da fase sistólica. Provavelmente, este fato deve-se à diminuição da pós-carga cardíaca, no final do primeiro trimestre de gestação, conforme demonstrado pela diminuição da resistência da artéria umbilical, levando à diminuição do período de ejeção da fase sistólica. A queda da resistência da artéria umbilical fetal reflete a diminuição da resistência placentária com o avançar da gestação (Wladimiroff *et al.*, 1991; Splunder e Wlădimiroff, 1996; Splunder *et al.*; 1996).

Apenas a onda A, e não a E, correlaciona-se com a diástole, o que sugere que a contração atrial tem papel determinante na duração da fase diastólica. Pode ser por este motivo que a onda A também se correlacione com a relação D/C. É mais difícil explicar a relação da onda E com a relação D/C, já que sua velocidade não se correlaciona nem com a diástole, nem com o ciclo cardíaco.

Também estudamos alterações dos parâmetros dopplervelocimétricos da VT (ondas E, A, ciclo, diástole, e relações E/A e D/C) em relação à medida da TN, mas não encontramos correlação. Na avaliação de Hata *et al.* (2002), no entanto, é demonstrada correlação entre a velocidade da onda E e a medida da TN, entre 11 e 13 semanas, o que pode ser explicado pelo fato de ambas aumentarem com a IG. A utilização do desvio da TN em nossa análise evita a interferência da idade gestacional na correlação das variáveis dopplervelocimétricas com a TN. Contudo, no estudo de Hata *et al.* (2002), apesar do desfecho normal de todas as gestações, os autores não descrevem se há algum caso de TN acima do percentil 95. Mesmo assim, este fato não justificaria a diferença com nossos achados, pois em estudos realizados posteriormente (Huggon *et al.*, 2004; Haak *et al.*, 2005), os autores comparam as medidas da VT de fetos com TN normal ou aumentada e não encontram diferenças.

Uma das justificativas que vem sendo proposta para o aumento da TN é a descompensação cardíaca, levando ao acúmulo de fluido por alterações na função do ventrículo direito (Montenegro *et al.*, 1997). No entanto, Haak

et al. (2005) demonstram que não há diferença no fluxo dos fetos com TN aumentada com ou sem defeito cardíaco, ocorrendo diminuição da velocidade das ondas E e A apenas nos aneuplóides. Os autores acreditam que o defeito septal, o tipo de cardiopatia mais frequentemente encontrada por eles associada ao aumento da TN, não está comumente associada a alterações hemodinâmicas, justificando o fluxo normal na VT. A avaliação da onda E e da relação E/A por Huggon *et al.* (2004), em fetos entre 11 e 14 semanas, também não demonstrou diferenças entre fetos com TN normal ou aumentada. Tudo isso demonstra que a alteração cardíaca não pode ser o único mecanismo envolvido no aumento da TN, mas talvez apenas o resultado de um processo comum que leve a patologias cardíacas e ao acúmulo de fluido na região cervical.

Na comparação da dopplervelocimetria tricúspide com as variáveis maternas, houve correlação significativa apenas entre aumento da idade materna e diminuição da velocidade da onda E. Avaliando a VT, Kagan *et al.* (2009) encontram maior incidência de RT nas gestantes tabagistas, e menor incidência conforme aumenta o peso materno.

A avaliação das variáveis dopplervelocimétricas da VT demonstrou que é possível a reprodutibilidade das medidas das velocidades das ondas E e A, do ciclo cardíaco, e da diástole. Os resultados para ciclo cardíaco e diástole (correlação boa ou muito boa), no entanto, foram sempre melhores do que para as ondas E e A (correlação moderada ou boa), na avaliação intra ou inter-examinador. Na avaliação intra-examinador os dois

examinadores apresentaram resultados semelhantes, e melhores do que na avaliação inter-examinador. Outros autores também analisam a reprodutibilidade da avaliação do fluxo através da VT e encontram variação aceitável, com confiabilidade acima de 79% na avaliação das ondas E, A, e relação E/A (Huisman *et al.*, 1993; Splunder *et al.*, 1996; Mäkikallio *et al.*, 2005).

Com os resultados encontrados em nosso trabalho, pudemos concluir que, apesar do coração fetal ser um órgão de grande complexidade estrutural, com alta frequência cardíaca e pequeno tamanho, podemos avaliá-lo adequadamente ainda no primeiro trimestre de gestação. Este achado tem grande importância, pois as cardiopatias são as anomalias congênitas mais frequentes, com incidência de aproximadamente oito em cada 1000 nascidos vivos, sendo que em metade dos casos é letal ou necessita de correção cirúrgica. No primeiro ano de vida, as cardiopatias são responsáveis por 50% das mortes por anomalias congênitas (Hoffman e Christianson, 1978; Ferencz *et al.*, 1985; Carvalho *et al.*, 1998).

Atualmente, a ecocardiografia fetal é realizada apenas na população de alto risco para cardiopatias fetais congênitas. No entanto, em estudo realizado por Stümpflen *et al.* (1996) com 3085 pacientes, a maior incidência de cardiopatias congênitas foi diagnosticada justamente na população de baixo risco (seis a nove casos por 1000), em comparação com a população de alto risco (cinco a seis casos por 1000). Como 97% dos casos de

cardiopatia congênita são diagnosticados em população de baixo risco, existe a dúvida de quando e como realizar o rastreamento desta população.

Além da avaliação da anatomia cardíaca, e do diagnóstico de alterações estruturais, o estudo da função do coração é essencial na determinação de características fisiológicas do fluxo sanguíneo, para podermos entender e diagnosticar as doenças mais precocemente (Russel e McAuliffe, 2008). E não são somente as cardiopatias, mas muitas doenças sistêmicas que interferem no funcionamento cardíaco, como acontece no fluxo da VT.

A RT tem papel no diagnóstico de aneuploidias fetais e defeitos cardíacos congênitos, na evolução da STFF, com piora progressiva nos fetos receptores, no prognóstico de fetos com cardiomiopatia e insuficiência placentária, além de estar presente no fechamento precoce do ducto arterioso.

Algumas patologias fetais também levam a alterações de velocidade das ondas E e A. Na STFF, enquanto os fetos receptores tem sobrecarga cardíaca levando ao aumento na velocidade na dopplervelocimetria tricúspide e fluxo monofásico, os doadores tem diminuição de velocidade devido à hipovolemia e resistência placentária. O fluxo AV monofásico é também fator de mau prognóstico neonatal em fetos com insuficiência placentária.

A época da TN seria o período ideal para realização do rastreamento inicial de alterações cardíacas, evitando a necessidade de nova ultrassonografia para pesquisa de cardiopatias. Mais do que isso, é uma fase inicial da gestação que permite tomarmos medidas a fim de evitar ou tratar precocemente outras doenças, melhorando o prognóstico, pois algumas patologias, mesmo sem alterações estruturais do coração, refletem na função cardíaca a sua evolução. Por enquanto, estes reflexos na VT só são percebidos por nós com a doença já instalada, não sendo possível utilizarmos estes achados em benefício do feto. Por isso, é tão importante conhecermos o fluxo normal nesta fase gestacional, para sabermos identificar as alterações patológicas.

Conforme pudemos avaliar, na comparação entre nosso estudo e os demais, ainda há um grande caminho a percorrer. Alguns dados ainda são conflitantes e há diferenças importantes entre as populações estudadas. Esclarecermos estas dúvidas sobre o funcionamento normal da VT é importante antes de podermos aplicar na prática clínica nossos conhecimentos sobre as patologias que interferem em seu fluxo.

7. CONCLUSÕES

1. Os valores médios normais do fluxo através da valva tricúspide, entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias, foram:
 - Onda E: $25,0 \pm 4,6$ cm/s;
 - Onda A: $42,9 \pm 5,9$ cm/s;
 - Relação E/A: $0,58 \pm 0,07$;
 - Ciclo cardíaco: $390 \pm 21,1$ ms;
 - Diástole: $147 \pm 18,0$ ms;
 - Relação D/C: $0,38 \pm 0,04$
2. A análise da reprodutibilidade demonstrou:
 - a) Na avaliação intra-observador, correlação boa ou muito boa para o ciclo cardíaco e a diástole de ambos os examinadores, e para avaliação da onda E do examinador dois. Correlação moderada, para ambos, na avaliação da onda A, e para o examinador um, na avaliação da onda E.
 - b) Na avaliação inter-observador, boa correlação na avaliação do ciclo cardíaco e da diástole, e moderada nas avaliações das ondas E e A.
3. A análise da correlação entre as variáveis estudadas demonstrou:
 - a) Entre as variáveis dopplervelocimétricas E, A, D, C, e relações E/A e D/C, houve correlação estatisticamente significativa entre:
 - a duração do ciclo cardíaco e a duração da diástole;
 - a duração da diástole e a velocidade máxima da onda A;

-
- a velocidade máxima da onda E e a velocidade máxima da onda A;
 - a velocidade máxima da onda E e a relação D/C;
 - a velocidade máxima da onda A e a relação D/C.
- b) Todas as variáveis dopplervelocimétricas, exceto a onda A, apresentaram correlação positiva e significativa com a idade gestacional.
- c) Nenhuma das variáveis dopplervelocimétricas correlacionou-se com a medida da TN.
- d) Entre as variáveis dopplervelocimétricas (E, A, D, C, E/A e D/C) e maternas (idade, paridade, número de abortos, número de gestações e IMC) avaliadas, apenas a onda E e a idade materna apresentaram correlação significativa.

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30.05.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0225/07**, intitulado: **ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO DO FLUXO DA VALVA TRICÚSPIDE ENTRE 11 E 14 SEMANAS DE GESTAÇÃO**, apresentado pelo Departamento de **Obstetrícia e Ginecologia**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisadores Responsáveis: **Adolfo Wenjaw Liao**

Marcelo Zugaib

Pesquisador (a) Executante: **Milena Almeida Prado Ninno**

CAPPesq, 30 de maio de 2007

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO:
BAIRRO.....CIDADE.....
CEP:.....TELEFONE:(DDD).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA :

Estudo dopplervelocimétrico da valva tricúspide fetal entre 11 e 14 semanas de gestação

PESQUISADOR: Milena Almeida Prado Ninno

CARGO/FUNÇÃO: médica colaboradora

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 105.336

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Obstétrica FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : um ano.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Realizaremos um exame ultrassonográfico entre 11 e 14 semanas de gestação para avaliação fetal.

Recentemente, foi descrito que o exame do fluxo sanguíneo que passa em uma das válvulas do coração do bebê também pode fornecer informações úteis. Estamos elaborando esta pesquisa para entender melhor quais as características normais da passagem do sangue nesta válvula cardíaca e como podemos examiná-lo nesta fase da gestação.

Esta pesquisa não envolverá riscos para você ou seu bebê, e consiste simplesmente na realização de uma etapa a mais no seu exame de ultrassom. Também não haverá custo algum para você.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra Milena Almeida Prado Ninno

Telefone para contato: 11 3069 6209

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Nada consta.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C**FICHA DE COLETA DE DADOS**

Nome: _____
SILOG: _____ **Registro HC:** _____ **Nº pesquisa:** _____
DN: ____/____/____ **Naturalidade:** _____ **Telefone:** _____
Endereço: _____
Idade: _____ **Cor:** _____ **Peso:** _____ kg **Altura:** _____ m
G ____ **P** ____ **A** ____ **C** ____ **DUM:** ____/____/____ **DPP:** ____/____/____

Antecedentes pessoais:

☐ HAS	☐ SAF
☐ DMII	☐ Cardiopatia materna
☐ Diabetes gestacional	☐ aneuploidia fetal
☐ prematuridade	☐ óbito fetal
☐ mal-formações fetais	☐ uso de medicamentos
☐ outras doenças	

USG 1º trimestre

CCN: _____ mm/ **IG:** ____ sem ____ dias **TN:** _____ mm
Osso nasal: presente(☐) ausente(☐) não obtido(☐) não examinado(☐)
Ducto venoso: normal(☐) anormal(☐) obtido(☐) não examinado(☐)
Regurgitação tricúspide: presente(☐) ausente(☐) não obtido(☐) não examinado(☐)
Placenta: anterior(☐) posterior(☐) lateral D(☐) lateral E(☐) fúndica(☐)

USG morfológica 2º trimestre:

☐ normal
☐ mal-formação fetal _____
☐ cardiopatia fetal _____
Regurgitação tricúspide: presente(☐) ausente(☐) não obtido(☐) não examinado(☐)
Velocidade: _____ cm/s

Ecocardiografia fetal:

☐ normal
☐ cardiopatia fetal _____
Regurgitação tricúspide: presente(☐) ausente(☐) não obtido(☐) não examinado(☐) **Velocidade:** _____ cm/s

Pesquisa de cariótipo fetal:

☐ sim _____
☐ não

Resultado da gestação:

DN ____/____/____ **local:** _____
Peso: _____ **Sexo:** _____
☐ RN vivo, saudável ☐ óbito-fetal/causa _____
☐ Cardiopatia fetal ☐ abortamento/causa _____
☐ mal-formação fetal ☐ aneuploidia _____
☐ óbito neonatal _____

9. REFERÊNCIAS

Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):100.

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.

Allan LA, Santos R, Pexieder T. Anatomical and echocardiographic correlates of normal cardiac morphology in the late first trimester fetus. *Heart.* 1997;77:68-72.

Ben-Ami M, Peleg D, Haddad S, Perlitz Y. Normal cardiac flow velocities at 14-16 weeks of gestation measured by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:47-50.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR. Early development of the abdominal wall, stomach and heart from 7 to 12 weeks of gestation: a longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(4):240-9.

Barnett SB, Maulik D. Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(2):75-84.

Bolfarine H, Bussab WO. *Elementos de amostragem.* In: Sinape Simpósio Internacional de Probabilidade Estatística; 1994; Belo Horizonte.

Bosward KL, Barnett SB, Wood AK, Edwards MJ, Kossoff G. Heating of guinea-pig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1993;19(5):415-24.

Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet.* 1998;351(9108):1023-7.

Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KN. Absent nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2002;358:1665-7.

Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):22-7.

Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease prevalence at live birth. The Baltimore Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:31.

Gembruch U, Bald R, Fahnenstich H, Arabin B, Hansmann M. Ecocardiographic function in cases of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:183.

Gembruch U, Smrcek JM. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:374-382.

Gootman N, Gootman PM. *Perinatal cardiovascular function*. New York: Marcel Dekker; 1983. Cap.3, p.112: Perinatal Development of cardiac contractile mechanisms.

Haak MC, Twisk JWR, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. First-trimester fetuses with increased nuchal translucency do not show altered intracardiac flow velocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25: 246-252.

Hata T, Inubashiri E, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Shiota A, Yanagihara T, Ohno M. Nuchal translucency thickness and fetal cardiac flow velocity in normal fetuses at 11-13 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53(4):209-13.

Hecher K, Ville Y, Snidjers R, Nicolaides KH. Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:318-324.

Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 10;101(1):15-8.

Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 1978;42:641.

Holland CK, Deng CX, Apfel RE, Alderman JL, Fernandez LA, Taylor KJ. Direct evidence of cavitation in vivo from diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(7):917-25.

Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of gestation chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks. *Heart.* 2003;89:1071-1073.

Huggon IC, Turan O, Allan LD. Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks' gestation in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(4):390-8.

Huisman TW, Stewart PA, Stijnen T, Wladimiroff JW. Doppler flow velocity waveforms in late first- and early second-trimester fetuses: reproducibility of waveform recordings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(4):260-3.

Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome

at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:18–22.

Laurel MD. American Institute of Ultrasound in Medicine. *Bioeffects and safety of diagnostic ultrasound*. AIUM Publications; 1993.

Leiva MC, Tolosa JE, Binotto CN, Weiner S, Huppert L, Denis AL, Huhta JC. Fetal cardiac development and hemodynamics in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(3):169-74.

Lopes LM. Ecocardiografia fetal. In: Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p.89-98.

Lopes LM, Zugaib M. *Atlas comentado de cardiologia fetal*. São Paulo: Lilian Lopes, 2003. Cap.4, p65: O coração fetal normal.

Majida, M, Braekken IH, Umek W, Bo K, Saltyt'e Benth J, Ellstrom Engh M. Interobserver repeatability of three and four-dimensional transperineal ultrasound assessment of pelvic floor muscle anatomy and function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:567-573.

Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *Heart.* 2005 Mar;91(3):334-8.

Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:48-54.

Marques Carvalho SR, Mendes MC, Poli Neto OB, Berezowski AT. First trimester fetal echocardiography. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(3):162-8.

McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger LK. Early fetal echocardiography-a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1253-9.

Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(4):265-8.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J.* 1992;304:867-9.

Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol.* 2005;29(4):190-4.

Pedra SRFF, Smallhorn JF, Ryan G, Chitayat D, Taylor GP, Khan R, Abdoell M, Hornberg LK. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation.* 2002;106:585-591.

Respondek ML, Kammermeier M, Ludomirsky A, Weil SR, Huhta JC. Fetus-Placenta-Newborn: the prevalence and clinical significance of fetal tricuspid valve regurgitation with normal heart anatomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1265-70.

Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump-length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-10.

Rott H. Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. European Committee for Medical Ultrasound Safety, Tours, France, March 1998. *Eur J Ultrasound.* 1998;8(1):67-8.

Russell NE, McAuliffe FM. First-trimester fetal cardiac function. *J Ultrasound Med.* 2008;27(3):379-83.

Salvesen KA, Eik-Nes SH. Is ultrasound unsound? A review of epidemiological studies of human exposure to ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(4):293-8.

Smrcek JM, Gembruch U. Longitudinal observations in normally grown fetuses with tricuspid valve regurgitation: report of 22 cases. *Prenat Diagn.* 1999 Mar;19(3):197-204.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal

translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;351:343–6.

Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(2):142-8.

Splunder PV, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation*. 1996;94:1372-1378.

Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet*. 1996;348(9031):854-7.

Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(4):341-5.

Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Fetal cardiac flow velocities in the late 1st trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1357-9.

Wladimiroff JW, Stewart PA, Burghouwt MT, Stijen T. Normal fetal cardiac flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:736-9.

Wloch A, Rozmus-Warcholinska W, Czuba B, Borowski D, Wloch S, Cnota W, Sodowski K, Szaflik K, Huhta JC. Doppler study of the embryonic heart in normal pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(7):533–539.