

Retorno Venoso na Avaliação da Função Cardíaca Fetal

Tese de Doutorado



Alexandra Matias
2000

Alexandra Matias Pereira da Cunha Coelho de Macedo

**Retorno Venoso
na Avaliação
da Função Cardíaca Fetal**

Orientador: Doutor José Carlos Areias
Co-orientador: Doutor Nuno Montenegro

Porto • 2000

Título
Retorno Venoso na Avaliação da Função Cardíaca Fetal

Autor
Alexandra Matias

Execução Gráfica
Cromopolis - Impressão digital, Lda.

Depósito Legal n.º 146379/00
Porto, Janeiro de 2000

*Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto*

Artº 48º, § 3º - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.
(Regulamento da FMP, 29 de Janeiro de 1931 - Decreto nº 19337)

Corpo Catedrático

Da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Professores Catedráticos:

Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia Silva
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Manuel Miranda Guimarães
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor Valdemar Miguel Botelho Santos Cardoso
Doutor Víctor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Luís Tomé Rocha Ribeiro
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira
Doutor António Germano Pina Silva Leal
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutora Maria Conceição Fernandes Marques Magalhães
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares de Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Meneses
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira
Doutor José Agostinho Marques Lopes
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares da Silva
Doutor Daniel Filipe de Lima Moura
Doutor Belmiro dos Santos Patrício
Doutor Alberto Manuel Barros da Silva
Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante

Professores Jubilados e Aposentados:

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor Francisco de Sousa Lé
Doutor João da Silva Carvalho
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Índice

Índice	7
Prefácio	17
Capítulo 1. Introdução e definição de objectivos	21
1.1. Introdução	23
1.2. Definição de objectivos	25
Capítulo 2. A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso	27
2.1. Resenha histórica	29
2.1.1. O retorno venoso e a história	29
2.1.2. Evolução da técnica de eco-Doppler e alguns aspectos históricos da sua utilização no estudo não-invasivo da circulação fetal	33
2.2. Fundamentos da circulação venosa	54
2.2.1. Aspectos embriológicos e anatómicos da circulação venosa	54
2.2.2. Aspectos fisiológicos da circulação venosa	64
2.3. Fisiologia da função cardíaca	74
2.3.1. Pré-carga e diástole	91
2.3.2. Avaliação da função cardíaca no feto humano	96
Capítulo 3. Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?	105
3.1. Anatomia e fisiologia do ducto venoso em condições de normalidade	107
3.1.1. Discussão com os revisores	121
Capítulo 4. Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas	127
4.1. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso: proposta de um modelo experimental humano para o estudo da insuficiência cardíaca fetal	131
4.1.1. Discussão com os revisores	141
4.2. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e cromossomopatias	144
4.2.1. Discussão com os revisores	161
4.3. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e cardiopatias	164
4.3.1. Discussão com os revisores	180
4.4. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e antecipação do síndrome de transfusão feto-fetal na gravidez gemelar monocoriônica	182
4.4.1. Discussão com os revisores	199
Capítulo 5. Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas: proposta de estadiamento da hipóxia fetal nos casos de fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical (fluxo ARED)	215
5.1. Avaliação da função ventricular num modelo de pós-carga aumentada (fluxo ARED)	223
5.2. Achados macroscópicos e histológicos placentários em casos de fluxo ARED	224
5.3. Resultados a longo prazo em casos de fluxo ARED	225
Capítulo 6	257
6.1. Conclusões	259
6.1. Perspectivas futuras	262
Capítulo 7	267
Resumo	269
Summary	272
Résumé	274

Nesta dissertação foram utilizados trabalhos e resultados já publicados ou em publicação. Em obediência ao preceito legal (Decreto Lei nº 388/70, art 8º, parágrafo 2) passo a citá-los:

1. Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results.
Matias A, Montenegro N, Areias JC, Barros H.
Revista Portuguesa de Cardiologia 1996; 15 (12): 917-22
2. Monitoring of cardiac-extracardiac haemodynamics and automated fetal heart rate preceding intrauterine death.
Montenegro N, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Matias A, Areias JC.
European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology 1996; 64: 3-6
3. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy.
Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H.
Ultrasound in Medicine and Biology 1997; 23 (2): 171-6
4. Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure.
Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1997; 10: 1-4
5. Placental findings in fetuses with absent and reversed end-diastolic flow in the umbilical artery (ARED flow): a reappraisal.
Montenegro N, Laurini R, Brandão O, Nogueira R, Matias A, Santos F, Barros H, Pereira Leite L.
Journal of Maternal-Fetal Investigation 1997; 7: 175-9
6. Variation in embryonic/fetal heart rate at 6-13 weeks' gestation.
Montenegro N, Ramos C, Matias A, Barros H.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 11: 274-6
7. Anomalous venous return blood flow associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy.
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 11: 209-13
8. Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives?
Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandão O.
Fetal Diagnosis and Therapy 1998; 13: 111-4
9. The importance of Doppler in the first trimester of gestation for the detection of fetal cardiac malformations.
Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O.
Advances in Obstetrics and Perinatology 1998; 9: 75-81

10. Outcome of 88 pregnancies with absent or reverse end-diastolic flow (ARED) in the umbilical artery.
Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Pereira Leite L.
European Journal of Obstetrics and Gynecology 1998; 79: 43-6
11. Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses.
Areias JC, Matias A, Montenegro N.
Journal of Perinatal Medicine 1998; 26: 156-67
12. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow.
Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 12: 380-4
13. Human fetal venous return evaluation: a reappraisal.
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
In: Fetal Medicine: the clinical care of the fetus as a patient. Chervenak F, McCullough L.B. and Kurjak A. (Eds). Parthenon Publishing, New York 1999, 69-75
14. Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return.
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
Human Reproduction Update 1999 (aceite para publicação)
15. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks?
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
Twin Research 1999 (no prelo)
16. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 11-14 weeks.
Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaidis KH.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1999 (no prelo)
17. Diagnóstico pré-natal de cardiopatias: análise crítica da casuística de doze meses.
Xavier P, Matias A, Teixeira da Silva J, Montenegro N, Areias JC.
Revista Portuguesa de Cardiologia 1999 (no prelo)
18. Ductus venosus blood flow evaluation: its importance in the screening of chromosomal abnormalities. (Carta ao Editor)
Montenegro N, Matias A, Areias JC.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 181: 1042-3

Ainda em cumprimento do disposto no Art. 8º do Decreto-Lei nº 388/70 declara que participou na recolha e análise do material incluído em todos os trabalhos, e na redação dos textos, com a activa colaboração dos outros autores.

Ao Filipe
Ao Miguel

*Aos meus pais
À minha irmã*

Aos meus sogros

À memória do Manuel dos Santos Júnior

Aos meus Mestres

Realizar uma tese de doutoramento raramente é um resultado do acaso e nunca é obra de uma pessoa só. Como condicionantes pessoais ficam a motivação, a persistência em perseguir um objectivo e uma forma de estar.

O interesse pela investigação científica também não foi fortuito. Numa altura em que a mente é totipotencial e a emoção é excessiva, a escolha de um caminho no meio da encruzilhada acabou por ser uma tarefa fácil pela mão do Doutor Walter Osswald. Ainda aluna do 5º ano do Curso de Medicina fui por ele convidada como docente da Terapêutica Geral e tive a oportunidade de integrar a equipa da Doutora Isabel Azevedo que investigava à altura o papel trófico do sistema nervoso simpático ao nível cardiovascular.

Nestes dez anos de permanência no Laboratório de Farmacologia pude então vivenciar de perto a forma honesta e crítica de fazer ciência. Contactei com a experimentação animal e familiarizei-me com a disciplina do laboratório. Dediquei mesmo um ano da minha vida exclusivamente à investigação básica, com a estadia no Pharmakologisches Institut em Heidelberg, onde trabalhei sob a orientação do Doutor Ulrich Schwabe.

Do período “básico”, ficaram os ensinamentos que só se aprendem praticando-os, tal como o rigor científico, o espírito crítico e os princípios de elaboração de um artigo científico, que constituíram ao longo do tempo o sedimento de uma formação científica sólida e humanamente dimensionada. Aos meus dois Mestres deste período, Doutor Walter Osswald e Doutora Isabel Azevedo, é o legado de cientista, docente e pessoa que gostava de agradecer. Como resultado destes anos de investigação ficou o meu testemunho nas provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica, que tive ainda a honra de serem argumentadas pelo Doutor Walter Osswald.

Com o início do estágio de Ginecologia e Obstetrícia no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de S. João, firmaram-se as certezas e a vontade de me dedicar à investigação “clínica”. Deixei-me fascinar pela clínica do feto enquanto paciente. Aquilo que pôde parecer uma decisão demasiado precoce e anódina no meu Internato, mais não foi do que uma vontade arreigada e um esforço pessoal que assumi para além do meu papel de Interna, com a consciência de teimosamente não o ter descurado. O desafio já lançado em 1993 pelo Doutor Luís Pereira Leite de estudar o coração fetal foi demasiado tentador e apaixonante para ser adiado. O aliciamento sempre preservante do Doutor Nuno Montenegro e a forte

motivação pessoal explicam a minha disponibilidade para desde 1994 me dedicar à ecografia obstétrica e ginecológica. Por iniciativa pessoal comecei a frequentar a Unidade de Ecografia sob a sua orientação. O conhecimento posterior do Doutor José Carlos Areias levou a interessar-me irremediavelmente pelo coração fetal.

Estava oficializada a oportunidade de me dedicar a um assunto fascinante, que se veio a juntar à sorte de poder trabalhar nos últimos cinco anos com esses dois espíritos inquietos e exigentes que não mais deixaram lugar à indolência e ao tédio na minha vida científica. Na busca de uma causa etiopatogénica plausível para a translucência da nuca aumentada, enquanto método de rastreio eficaz de cromossomopatias e cardiopatias, um dia, e aí sim, por um acaso da sorte, deparamos com um padrão anormal da onda de fluxo no ducto venoso de um feto com translucência da nuca aumentada e em que a amniocentese viria a revelar um feto afectado por trissomia 21. Um padrão similar tinha sido descrito por Torvid Kiserud em 1993 em associação com taquicardia supraventricular paroxística e sinais de insuficiência cardíaca congestiva. A partir desta observação passamos a explorar, de forma sistemática, aspectos hemodinâmicos do ducto venoso em várias fases da gravidez, e esta pequena estrutura vascular, que é uma veia sem o ser, nunca mais parou de nos surpreender e fornecer informações de utilidade clínica que se têm vindo a impôr.

Este percurso foi trilhado com perseverança, sacrifício pessoal e familiar, alternando momentos de desalento com a satisfação da obra conseguida. Os escolhos antecipáveis, porque nem sempre se pode contar com os outros, foram progressivamente ultrapassados com provas de confiança e amizade incondicionais que escudaram atitudes menos saudáveis.

Uns contribuíram mais do que outros para que este trabalho se tornasse possível, pelo que é de toda a justiça, e muito me honra destacá-los com a palavra e o acto certo no momento certo.

Ao Doutor Walter Osswald deixo aqui a minha admiração e respeito pelo amigo que em mim pela primeira vez confiou cientificamente e pela pessoa com postura humanista de homem de ciência, de arte e de filosofia.

O Doutor Luís Pereira Leite tem sido para mim, ao longo destes anos, o exemplo do clínico rigoroso, do empenhamento científico e do docente humanista, conseguindo assim manter a Escola que constitui hoje em dia o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de S. João. Agradeço-lhe reconhecidamente as provas de amizade, confiança, paciência e estímulo com que generosamente sustentou o meu trabalho.

Gostaria de agradecer com carinho especial o empenho atento, o estímulo amigo, a exigência extrema e a crítica acutilante do Doutor Nuno Montenegro. Com ele aprendi o rigor da ciência, o dinamismo intelectual e o uso criterioso da técnica ecográfica.

Ao Doutor José Carlos Areias gostaria de agradecer a paciência e as palavras de estímulo a que nunca se poupou. Gostaria ainda de sublinhar a conduta justa, leal e afável, e disponibilidade amiga para me ensinar os fundamentos da fisiologia aplicados à ecocardiografia fetal.

Palavras de apreço dedico-as também à Dra. Teresa Guerra, minha orientadora de formação, sempre disponível, interessada e amiga. Pela palavra carinhosa e pela sábia admoestação, gostava de expressar aqui a minha gratidão; à pessoa honesta e íntegra, deixo aqui a minha admiração.

Ao Doutor Belmiro Patrício agradeço-lhe as provas de consideração com que me foi presenteando ao longo destes anos e a disponibilidade que me facultou para pensar este trabalho com mais tranquilidade.

Ao Doutor José Martinez de Oliveira agradeço o apoio e orientação em termos assistenciais na área da Ginecologia e saliento o espírito positivo da vida que cultiva.

À D. Luísa Vasques, amiga de longa data, não gostaria de deixar de lhe expressar a minha gratidão por toda a sua boa vontade em me ajudar sempre que precisei e pela execução gráfica de muitos dos desenhos que figuram nesta tese.

À Enfª Cristina, à Teresa e à Paula fica o meu reconhecimento pelas condições de trabalho mais aprazíveis que me criaram na Unidade de Ecografia.

As últimas palavras dedico-as à minha família, com destaque para o meu marido, a quem cabe a grande quota parte desta tese. Sem a disponibilidade temporal e afectiva que me proporcionou, sem as palavras de incentivo e desculpabilização do tempo roubado, sem a devoção que comigo partilhou em relação a este trabalho, não haveria tese. Foi gratificante poder partilhar com ela as alegrias dos sucessos assim como desalento dos dias menos bons.

Introdução e definição de objetivos

*"Nothing in the world can take the place of persistence.
Talent will not; nothing is more common than unsuccessful men with talent.
Genius will not; unrewarded genius is almost a proverb.
Education will not; the world is full of educated derelicts.
Persistence and determination alone are omnipotent."*

Calvin Coolidge (1872-1933)

Introdução e definição de objectivos

1.1. Introdução

A introdução do efeito Doppler a nível clínico veio permitir o estudo não-invasivo das velocidades de fluxo sanguíneo no feto humano em diferentes territórios vasculares (FitzGerald & Drumm, 1977). A generalização do uso clínico da ecocardiografia fetal com Doppler permitiu a melhor compreensão de algumas das condicionantes da função cardíaca do feto, nomeadamente da pré-carga, contractilidade e pós-carga. A frequência cardíaca, outra das condicionantes funcionais do coração fetal, variando ao longo da gravidez, poderá influenciar qualquer uma das outras variáveis mas não altera a expressão dos resultados obtidos.

Os primeiros estudos efectuados no feto humano reflectiram essencialmente a preocupação com eventos intracardíacos e com a circulação arterial. Contudo, o significado clínico pouco consistente dos parâmetros então estudados na caracterização do compromisso fetal, nomeadamente em situações de insuficiência cardíaca, determinaram a procura de outros territórios onde se pudessem documentar, de forma mais fidedigna e clinicamente mais relevante, sinais antecipatórios do comprometimento fetal.

A avaliação do retorno venoso reflecte essa preocupação e motivou-nos, bem como a outros autores, a estudar inicialmente a sua fisiologia normal (Matias et al, 1996; Montenegro et al, 1997), para em seguida poder compreender melhor as alterações patológicas da fisiologia fetal (Wladimiroff et al, 1991; Huisman et al, 1993; Montenegro et al, 1997). Se a caracterização da insuficiência cardíaca fetal no 3º trimestre da gravidez tem implicações clínicas indiscutíveis na antecipação de lesões irreversíveis do feto, o seu reconhecimento em fases cada vez mais precoces da gestação, nomeadamente no 1º trimestre, poderá permitir programar atempadamente a melhor terapêutica a instituir.

O comprometimento da função intracardíaca deverá reflectir-se no retorno venoso, alterando o perfil normal de fluxo sanguíneo nas diferentes veias. Contudo a constituição anatómica e histológica das veias em geral é diferente, originando uma resposta, também ela diferente, às alterações funcionais intracardíacas, nomeadamente às alterações de pressão.

A veia umbilical, só por si, não parece ser suficientemente fidedigna para o estadiamento do grau de disfunção cardíaca, já que o tipo de pulsatilidade e a sua relação com os eventos cardíacos é altamente variável, podendo mesmo manifestar-se em condições fisiológicas no 1º trimestre da gravidez (Rizzo et al, 1992). Do mes-

Capítulo I

mo modo, foi também demonstrado que o perfil de velocidade na veia cava inferior não reflecte de forma inequívoca o efeito da pré-carga ventricular (Kanzaki & Chiba, 1990), sendo difícil caracterizar qualitativamente as variações das suas ondas.

O ducto venoso, pelas suas características singulares, anatómica e fisiologicamente mais parecido com uma artéria, poderia constituir a estrutura que de uma forma mais satisfatória reflectisse as alterações fisiopatológicas induzidas pela variação da pré-carga, contractilidade ou pós-carga. O ducto venoso funciona como uma estrutura reguladora do fluxo umbilical venoso para o coração, que curto-circuita o fígado, e transporta sangue ricamente oxigenado directamente para a aurícula esquerda através do forámen ovale. No entanto, a proporção de sangue umbilical que passa através do ducto venoso depende do gradiente de pressões entre a veia umbilical e a veia cava inferior, da viscosidade sanguínea e da área do orifício de entrada no ducto venoso. Considerando a estrutura tipo esfíncteriana do ducto, compreende-se que o sangue seja acelerado em direcção ao coração, e as velocidades neste vaso sejam assim as mais elevadas do compartimento venoso (cerca de 2,7 e 3,2 vezes a velocidade na veia cava inferior e na veia umbilical, respectivamente) (Wladimiroff et al, 1992; Huisman et al, 1993; Montenegro et al, 1997).

Por outro lado, dada a semelhança comportamental do ducto venoso com uma artéria, resulta que o padrão pulsátil seja sempre do tipo anterógrado, composto de três "acidentes": uma onda S, dependente da sístole ventricular, uma onda D, relacionada com a diástole precoce e uma "onda" A, que reflecte a diástole tardia e está dependente da contracção auricular. A ausência ou inversão desta onda de contracção auricular pode ser o reflexo do aumento de pressão intracárdica sobre o ducto venoso e a veia umbilical. Esta alteração foi observada em fases mais tardias da gravidez como um sinal de insuficiência cardíaca, implicando um prognóstico desfavorável em fetos com malformação cardíaca ou com restrição de crescimento intra-uterino (Kiserud et al, 1993, 1994).

Para a realização dos exames ecográficos foi usado um ecógrafo triplex equipado com uma sonda transvaginal (1º trimestre) ou transabdominal (2º e 3º trimestres) de 5 MHz (SSD 2000 Aloka, Japão). Este sistema opera com um débito máximo de energia acústica (Ispta (*Spatial Peak Temporal Average*) de 92 mW/cm², amplamente dentro da margem de segurança estabelecida pela FDA (Food and Drug Administration) (1992) e pelo European Committee for Ultrasound Radiation Safety (1996). O índice térmico e o índice mecânico máximos do aparelho utilizado foram de 0,97 e 0,8, respectivamente, respeitando as normas de segurança mais recentemente propostas pelo European Committee for Medical Ultrasound Safety (1998). O filtro-passa alto utilizado foi sistematicamente de 50 Hz.

Introdução e definição de objectivos

Julgamos ainda útil acrescentar no fim de cada capítulo algumas das questões levantadas pelos revisores e respectivas respostas. Pretendemos com isso ajudar à clarificação dos textos, já que com a discussão dessas críticas pertinentes apreendemos várias sugestões que, no nosso entender, contribuíram para melhorar a qualidade dos respectivos trabalhos.

1.2. Definição de objectivos

A tese que nos propusemos fazer é fundamentalmente clínica. Desta forma iniciámos um conjunto de estudos que nos pudessem permitir aferir a aplicabilidade clínica e o interesse assistencial do estudo fluxométrico do retorno venoso, com particular ênfase no ducto venoso, em diferentes situações patológicas ao longo da gravidez. Contudo, procuramos previamente estudar e descrever, de modo original, a ecoanatomia e os padrões fluxométricos normais do retorno venoso no feto, nomeadamente no 1º trimestre, recorrendo a técnicas não invasivas e a estudos *in vivo*.

O nosso trabalho teve assim por objectivos:

1. Contribuir para o conhecimento mais aprofundado da hemodinâmica cardiovascular fetal, nomeadamente no 1º trimestre da gravidez, recorrendo ao uso de uma técnica não-invasiva (fluxometria sanguínea utilizando o eco-Doppler).

2. Definir a técnica, a metodologia e os padrões de normalidade no que respeita ao retorno venoso fetal, nomeadamente no 1º trimestre da gravidez.

3. Estudar *in vivo* a função cardiovascular fetal em algumas situações patológicas no 1º trimestre da gravidez, tais como:
- translucência da nuca aumentada entre as 10-14 semanas de gravidez;
- gravidez gemelar monocoriónica com desequilíbrio hemodinâmico.

4. Avaliar a hemodinâmica cardíaca e vascular num modelo de pós-carga aumentada na segunda metade da gravidez (fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical).

5. Avaliar o interesse clínico e impacto assistencial do estudo do retorno venoso na compreensão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca fetal.

Referências

- FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 441-5
- Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 168-74
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3: 15-20
- Kiserud T, Eikes-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 109-14
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Barros H. Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 1996; 15 (12): 917-22
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol*, 1997; 23: 171-6
- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiological finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 675-7
- Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Fetal cardiac flow velocities in the late first trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1357-9
- Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Normal fetal Doppler inferior vena cava, transtricuspid and umbilical artery flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 921-4

Capítulo 2

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

*“Talvez a missão do intelectual seja a de destruir a aparência
para que se veja a realidade”.*

Gonzalo Torrente Ballester

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

2.1. Resenha histórica

2.1.1. O retorno venoso e a história

A compreensão da circulação fetal é um processo que se tem desenvolvido com morosidade ao longo dos séculos. A maioria das investigações foram levadas a cabo em animais ou em cadáveres, já que os estudos invasivos no corpo humano foram sempre limitados por condicionalismos éticos. Foi a introdução de métodos de investigação não invasivos, como a ecografia e a técnica Doppler, que acelerou o ritmo de aquisição dos conhecimentos sobre hemodinâmica fetal normal e anormal.

O entendimento grosseiro da circulação sanguínea no adulto remonta aos Gregos, em que médicos como Aristóteles e Herophilus tentaram explicar a função do sistema cardiovascular. No entanto, as características originais da circulação fetal e as peculiaridades das estruturas anatómicas subjacentes ao período fetal só foram reconhecidas por Galeno (131-201 AD), que provavelmente estudou a anatomia do aparelho cardiovascular em animais. Em *De usu partium* aparece a primeira referência ao forâmen ovale e a um vaso que só poderia ser o canal arterial (Harris, 1973). Embora Galeno se tenha apercebido da obliteração pós-natal destas estruturas, catalogou-as segundo a percepção errada de que se tratava de um “pneuma salvador fonte de vitalidade”. Ainda neste opúsculo, Galeno defende que o sangue fetal passa directamente do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo através de um septo interventricular poroso, o que foi posto em causa por Ibn al-Naphis (±1210-1288), um médico árabe que veio fundamentar as bases da circulação pulmonar (Shampo & Kyle, 1987).

Nos múltiplos desenhos realizados por Leonardo da Vinci (1452-1519), publicados cerca de 400 anos após a sua morte, aparecem já esboçadas estruturas anatómicas como o canal arterial/ligamento arterioso (Franklin, 1941a). Em 1561 Gabrielle Falloppio (1523-1562) publica o seu livro *Observationes anatomicae* onde faz pela primeira vez, desde Galeno, nova referência ao canal arterial. Ainda neste livro refere o termo “placenta” (palavra latina que significa bolo) para definir o órgão até então designado em latim por “secundinas” (o que vem em segundo).

Era então seu professor o famoso anatomista flamengo Andreas Vesalius (1514-

Capítulo 2

-1564) que escreveu em 1543 *De humani corporis fabrica libri septem*, vulgarmente designado por “A Fábrica”. Neste livro, embora haja uma descrição pormenorizada das ramificações portais e hepáticas venosas, não há referência à “terceira” conexão fetal, o ducto venoso. Só mais tarde Vesalius, em resposta crítica ao trabalho de Falloppio, descreve a existência deste vaso e publica este achado no *Anatomicarum Gabrielis Fallopii Observationum Examen* em 1563.

Ainda neste ano surge mais uma contribuição importante para enriquecer a investigação no âmbito da circulação fetal: Giulio Cesare Arantius (1530-1580) publica o livro intitulado *De humano fetu libellus*. Nesta obra, Arantius usa uma nova terminologia para a “placenta” de Falloppio, nomeadamente “uteri iecur” (fígado uterino), descrevendo a placenta como um centro vascular através do qual passaria o sangue para os órgãos fetais de modo a assegurar funções nutritivas. A referência ao ducto venoso, também designado para a posteridade como ducto de Arantius, só seria publicada numa versão alargada da sua obra em 1579, cerca de 18 anos depois da primeira contribuição de Vesalius (Franklin, 1941b).

Curiosamente, têm também sido perpetuadas as designações anatómicas incorrectas do canal arterial e do forâmen ovale, como mais um exemplo de falta de rigor histórico. Leonardo Botallus (±1530-1600) faz referência no apêndice de um dos seus trabalhos a um forâmen ovale persistente na cabra, uma estrutura já pormenorizadamente descrita por Galeno, Vesalius e Arantius (Franklin, 1941a). Assim, mercê de várias coincidências acabou por ser Botallus associado à descoberta do forâmen ovale (*trou de Botal* na nomenclatura anatómica francesa) e canal arterial (*ductus Botalli* na nomenclatura de Basileia). Na nossa opinião, a ser reposta a verdade dos factos, o ducto venoso deveria assim ter sido designado por “ductus Vesalii” e o canal arterial, por “ductus Galeni” (Franklin, 1941a; Mani, 1967).

As primeiras ilustrações rigorosas do sistema cardiovascular fetal aparecem publicadas em 1600 na obra de Hieronymus Fabricius de Aquapendente (1533-1619) intitulada *De formatu fetu* (Mani, 1967) (Figura 1a). É interessante notar que o primeiro livro de Anatomia publicado em Portugal por Bernardo Santucci em 1739, intitulado *Anatomia do Corpo Humano*, possui imagens anatómicas, nomeadamente de fetos, mas não faz ainda referência à existência do ducto venoso (Figura 1b): para este autor o sangue proveniente da veia umbilical desembocaria no coração veiculado pela veia cava inferior.

No entanto, apesar das preocupações de índole anatómica (imperava o espírito da época de que um médico que não tivesse conhecimentos de anatomia não só era um inútil mas também um indivíduo perigoso), muito pouco foi entendido da

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

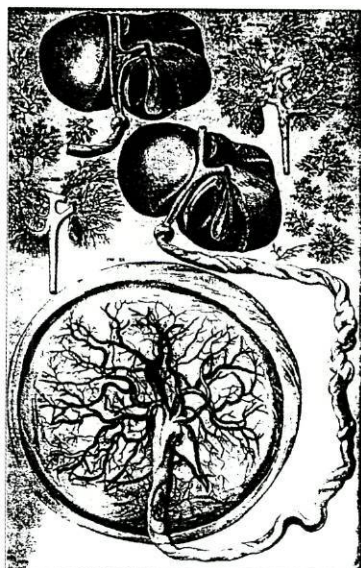


Figura 1a. Imagem retirada do livro "De Formatu fetu" (1600) de Fabricius de Aquapendente (1533-1619), onde aparece o desenho de uma placenta humana e a primeira representação diagramática do ducto venoso.

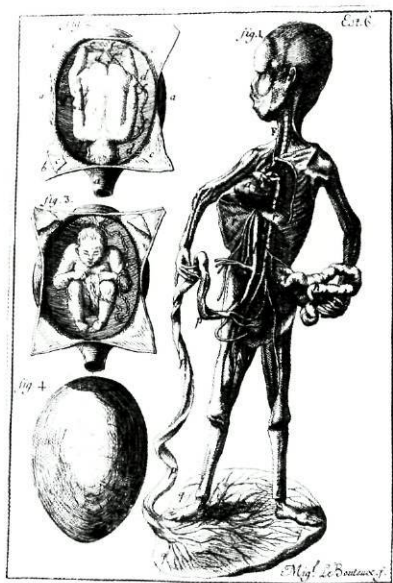


Figura 1b. Imagem retirada do livro "Anatomia do Corpo Humano" (1739) de Bernardo Santucci (o primeiro livro de Anatomia publicado em Portugal). Bernardo Santucci foi lente régio da cadeira de Anatomia no Hospital Real de Todos os Santos em Lisboa (fotografia gentilmente cedida pela Doutora Amélia Ricon Ferraz).

Capítulo 2

fisiologia da circulação fetal e das diferenças existentes relativamente à circulação do adulto. William Harvey veio pôr fim a esta era de especulação com a publicação em 1628 da obra *Exercitatio anatomica de mot cordis et sanguinis in animalibus*. Neste livro a realidade circulatória descrita é inovadora: não é o canal arterial que transporta sangue da aorta para os pulmões, mas é o ventrículo direito que bombeia sangue através desse mesmo canal para a aorta, fazendo um curto-circuito dos pulmões, que são descritos como um órgão “sem movimento e inútil” durante a vida fetal.

Este conceito foi progressivamente ajustado com as contribuições de vários investigadores (Haller, Sabatier, Wolff, Bichat e Killian), especificando a origem do sangue venoso na placenta e a sua distribuição ao nível cardíaco (Franklin, 1941a). Em 1766, Haller faz referência a experiências que mostravam que o ar injectado na veia umbilical ou na veia cava inferior passava através do forâmen ovale directamente para a aurícula esquerda (conceito revisto por Barclay e colaboradores em 1944). Uma outra hipótese muito divulgada foi apresentada por Sabatier (1774) que sugeriu que todo o sangue proveniente da veia cava inferior, incluindo o sangue proveniente do ducto venoso, entrava directamente na aurícula esquerda (conceito revisto por Dawes em 1982). Wolff e Killian apresentaram um conceito ligeiramente diferente, defendendo que apenas dois terços do sangue da veia cava inferior eram transferidos directamente para o lado esquerdo do coração.

No princípio do século, Pohlman contrariou a ideia da transferência directa de sangue da veia cava inferior para a aurícula esquerda baseado em experiências levadas a cabo em fetos de porco. A sua proposta assegurava que todo o sangue da veia cava inferior entrava primeiro na aurícula direita e só depois, passando através do forâmen ovale, circulava na aurícula esquerda.

Em 1946 Barcroft repensa os conceitos hemodinâmicos fetais até então descritos e formula uma síntese do conhecimento acumulado no livro *Researches on prenatal life*. Assim, o sangue derivado da veia cava inferior, das veias hepáticas e do ducto venoso era transferido para a esquerda do septo auricular (*via sinistra*) ou para a aurícula direita (*via dextra*). Este novo conceito baseou-se em experiências animais que incluíram a medição da tensão de oxigénio e a revolucionária técnica radioangiográfica (Barclay et al, 1939, 1942, 1944; Franklin et al, 1941b; Barron, 1944; Barcroft, 1946).

Assim, a demonstração do funcionamento hemodinâmico da circulação fetal *in vivo* (no cordeiro) só foi possível em 1939 com os trabalhos de Barclay que usou a referida técnica de cineangiografia com raios X (Barclay et al, 1939). Estes resultados foram confirmados mais tarde por outros autores e outros métodos que vieram permitir um estudo mais detalhado da circulação fetal (Dawes et al, 1954, 1959, 1960,

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

1961; Acheson et al, 1957; Peltonen & Hirvonen, 1965). Este mesmo padrão de um fluxo da veia cava inferior dividido pela *crista dividens* num trajecto de influxo direito e esquerdo foi comprovado em fetos humanos não-viáveis (Lind & Wegelius, 1949).

Trabalho experimental desenvolvido durante a década de 70-80, utilizando microsferas marcadas com isótopos radioactivos em primatas e carneiros, demonstrou que o ducto venoso fetal transportava uma quantidade importante de sangue para a porção torácica da veia cava inferior (Behrman et al, 1970; Edelstone & Rudolph, 1979; Edelstone, 1980; Reuss et al, 1981, 1983). Mais ainda, o ducto venoso apresentava-se como uma conexão preferencial de sangue venoso ricamente oxigenado, de proveniência placentária. Esta estrutura tipo esfinteriana era responsável por acelerar este sangue em direcção ao forâmen ovale e aurícula esquerda, assegurando assim o aporte de oxigénio para órgãos fetais vitais (cérebro e coração) (Behrman et al, 1970; Edelstone e Rudolph, 1979; Rudolph, 1985). Esta teoria é, pode dizer-se, a versão moderna da teoria de Haller difundida em 1766.

2.1.2. Evolução da técnica de eco-Doppler e alguns aspectos históricos da sua utilização no estudo não-invasivo da circulação fetal

Enquanto a história da anatomia e fisiologia do sistema cardiovascular se conta ao longo de séculos, em cerca de 40 anos a história dos ultrassons evoluiu da descoberta de uma metodologia até à sua validação como instrumento diagnóstico com aplicação clínica.

Em 1842 Christian Johann Doppler descreveu desvios de luz vermelha emitida por estrelas binárias (*Dopplersterne*). A cor percebida pelo olho humano variava de acordo com a frequência respectiva: assim, a cor azul das estrelas dever-se-ia ao facto destas se aproximarem da Terra, adquirindo uma cor vermelha à medida que estas se afastavam. Extrapolando o efeito Doppler aplicado aos raios luminosos, este pode assim ser definido: "Se uma fonte luminosa ou sonora se move, aproximando-se ou afastando-se de um observador, este percebe por segundo um número maior ou menor de vibrações, isto é, este efeito refere-se à relação entre a velocidade de um reflector em movimento e a alteração da frequência da onda transmitida".

Na Holanda, o físico Buys Ballot (1845) demonstrou a aplicação do efeito Doppler à acústica: para este propósito usou uma locomotiva em movimento com uma orquestra e documentou as alterações da música percebida por diferentes observadores dispostos ao longo da linha da estação de Amsterdão. O efeito Doppler, válido para a propagação de todos os tipos de ondas, envolve a modificação da

Capítulo 2

frequência da onda, reflectida por um objecto em movimento, e que se designa por Doppler "shift", isto é, frequência Doppler, sendo esta proporcional à velocidade de deslocação do reflector. No entanto, a comprovação destas teorias só foi possível anos mais tarde, nomeadamente com o contributo de Fizeau e a publicação dos seus resultados em 1870.

Dez anos mais tarde é descoberto o efeito piezoeléctrico por Pierre e Jacques Curie que o descreveram como o aparecimento de carga eléctrica (igual ou oposta) em resposta à aplicação sobre uma superfície de quartzo ou outros cristais de uma determinada pressão mecânica. Inversamente, o uso de uma corrente alterna sobre a superfície dos mesmos materiais provoca uma deformação mecânica geradora de vibrações e proporcional à intensidade do campo eléctrico (efeito piezoeléctrico inverso) (Lippman, 1881). A base teórica que viria a ser aplicada aos emissores-captadores de ultrassons estava implícita nesta descoberta (Goldberg & Kimmelman, 1988).

Remonta a 1942 a primeira aplicação dos ultrassons em Medicina pelo neurologista austríaco, Dussik, utilizados no estudo do cérebro humano. Em 1956, Satomura mostrou que era possível detectar fluxo sanguíneo nas artérias periféricas, usando a diferença Doppler das frequências dos ultrassons reflectidos pelos eritrócitos em movimento, e que essa diferença era directamente proporcional à velocidade do fluxo sanguíneo (Satomura, 1956, 1959).

Em Obstetrícia, o efeito Doppler foi inicialmente utilizado para realizar a monitorização da actividade cardíaca *in utero* (Callagan et al, 1964). Tendo como base o efeito Doppler acima referido, e dispondo de um material piezoeléctrico estimulado por uma corrente eléctrica alterna, foram criadas as condições para emitir e receber ultrassons. Assim, a diferença Doppler detectada corresponde a um espectro de frequências, com a sua origem nos eritrócitos que se movem a velocidades diferentes dentro do lúmen do vaso. Kaneko e colaboradores (1965) vieram demonstrar no ano seguinte que a análise espectral seria a forma mais adequada de analisar o sinal Doppler.

Embora o eco-Doppler tenha sido aplicado inicialmente para avaliação clínica em Cardiologia de adultos (Edler & Lindstrom, 1969) e Cardiologia Pediátrica (Stevenson et al, 1977; Areias et al, 1978; Goldberg et al, 1978; Allen et al, 1979; Goldberg et al, 1979 a,b), foram os trabalhos pioneiros de FitzGerald e Drumm (1977), Gill e Kossoff (1979) e Eik-Nes e colaboradores (1980, 1982, 1984) que tornaram uma realidade o uso clínico dos ultrassons na avaliação hemodinâmica fetal de forma não invasiva.

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

A deformação da imagem em órgãos cinéticos, a ausência de representação do movimento das estruturas em tempo real e o tempo gasto na aquisição de cada imagem, foram algumas das insuficiências ultrapassadas pelos primeiros aparelhos de "real time" (1976). A detecção e análise de fluxos tornou-se igualmente possível graças ao aparecimento de aparelhos susceptíveis de transformar a frequência Doppler em fenómenos acústicos e visuais.

A história da evolução das diferentes metodologias conta-se em termos das necessidades clínicas e das possibilidades de resposta técnica em relação à detecção do movimento sanguíneo, à análise do sinal Doppler, à localização do vaso e ao mapeamento bidimensional do fluxo sanguíneo. Esta evolução foi ainda condicionada pela margem de segurança dos bioefeitos aquando da utilização dos ultrassons.

a. Detecção do movimento sanguíneo:

A detecção do movimento de sangue nas artérias e nas veias começou a ser aplicada de forma sistemática na clínica na sequência dos trabalhos pioneiros de Satomura e Kaneko (1960) e Strandness e colaboradores (1966, 1967). Inicialmente a aplicação do eco-Doppler permitiu a medição da pressão sistólica nas artérias. Já a detecção de fluxo sanguíneo nas veias não foi tão fácil, dado que as baixas velocidades de fluxo sanguíneo observadas nas veias produzem desvios de frequência Doppler menos significativos. Assim os sinais Doppler de sangue de curso mais lento estão mais próximos do nível do ruído e, conseqüentemente, são filtrados na sua quase totalidade pelos instrumentos de Doppler contínuo.

A técnica do **Doppler contínuo** foi a metodologia inicialmente utilizada para avaliação do fluxo sanguíneo nos vasos periféricos (Pourcelot, 1964; Callagan, 1964). Esta técnica baseia-se no uso de dois cristais piezoeléctricos, em que um emite continuamente ultrassons (emissor), e o outro funciona como um receptor, captando e amplificando o sinal (Figura 2). Este sinal amplificado é então modulado e filtrado de modo a produzir audio-frequências. A colheita do sinal Doppler não é, no entanto, discriminatória já que o espectro das frequências Doppler recebidas comporta todos os sinais resultantes do contacto do feixe de ultrassons com as várias interfaces atravessadas, não permitindo assim a selecção de áreas específicas. Apesar de se tratar de uma técnica com um custo reduzido e em que não há limitação para a velocidade do fluxo a medir, o seu escasso poder discriminatório (técnica "cega") tem limitado a sua aplicação em Obstetrícia, confinando a sua utilização ao estudo de alguns vasos sanguíneos, como sejam as artérias umbilicais e as artérias uterinas. Na prática

Capítulo 2

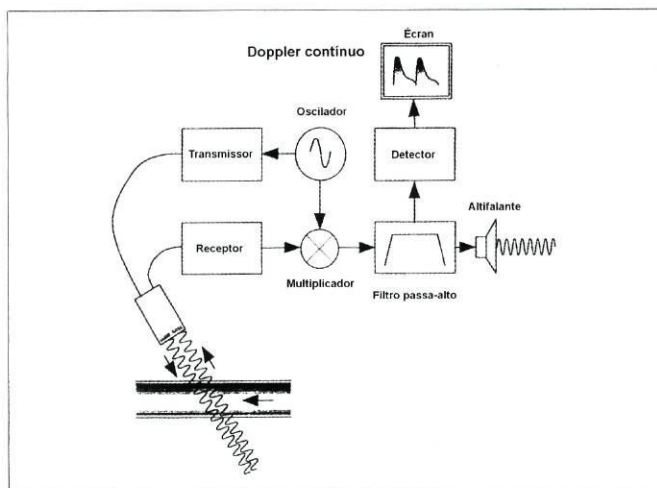


Figura 2. Representação diagramática da forma de operar de um velocímetro Doppler de emissão contínua (adaptado de Marsal K, Olofsson P-Å, Lindström K. *Doppler ultrasonography: physics and techniques*. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. Kurjak A (Ed), Parthenon Publishing, New York 1998; 409-21)

obstétrica, a emissão contínua é ainda utilizada na cardioscopia ultrassônica e na cardiotocografia, dado que este método debita energias acústicas muito baixas e amplamente dentro dos limites de segurança aprovados (S.P.T.A*. de 10-30 mW/cm²).

b. Análise espectral do sinal Doppler:

Uma das formas iniciais de registar sinais Doppler baseava-se no uso de detectores que cruzavam o zero, isto é, no número de cruzamentos do zero por unidade de tempo, o que permitia a avaliação das velocidades relativas do fluxo sanguíneo em diferido. O método mais frequentemente utilizado para a decomposição do sinal Doppler foi o transformador rápido de Fourier (Arbeille et al, 1986): *qualquer onda periódica pode ser decomposta numa série de ondas sinusoidais com frequências que são múltiplos integrais da frequência de repetição da onda original*

* S.P.T.A. = *Spatial Peak Temporal Average*: unidade usada quando se pretende avaliar os efeitos secundários potenciais dos ultrassons. Entidades como a Food and Drug Administration (FDA) e o American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) recomendam, para uso médico, valores de S.P.T.A. inferiores a 100 mW/cm² (Evans et al, 1989).

A circulação fetal. com ênfase no retorno venoso

(Arbeille et al, 1986; Evans et al, 1989). Deste modo a distribuição das frequências Doppler é representada graficamente e o valor médio da cada frequência traduzido numa escala de cinzentos.

O desenvolvimento de instrumentos de Doppler direccional por Kato e Izumi (1966) e McLeod (1967) permitiu a distinção clara da direcção dos fluxos e o estabelecimento da diferença entre fluxos laminares e turbulentos. O termo turbulência é aqui usado de uma forma abrangente porque turbulência é definida como o desvio na relação entre fluxo e gradiente de pressão num tubo rígido.

Novos avanços tecnológicos vieram permitir o uso da análise espectral Doppler em tempo real (Barnes, 1979; Rittgers et al, 1980) e, assim, efectuar a análise *qualitativa* (representar as frequências Doppler e conhecer o perfil de velocidades de determinado fluxo) e *quantitativa* (medir as frequências sistólica e diastólica necessárias para calcular parâmetros circulatórios).

c. Localização do fluxo sanguíneo:

As limitações do Doppler contínuo não direccional cedo se tornaram óbvias e estimularam o aperfeiçoamento da emissão pulsátil de ultrassons, a técnica de **Doppler pulsado**. Nesta altura não era possível distinguir as velocidades dos vários componentes móveis que compõem o fluxo nos grandes vasos nem relacioná-las com a sua localização dentro do vaso. Eram necessários instrumentos que medissem de forma eficaz velocidades a diferentes níveis e as traduzissem em perfis específicos. Os contributos de Peronneau (1969) e Baker (1970) foram decisivos na construção de cristais vibráteis capazes de transmitir impulsos sonoros intermitentes.

Os instrumentos de Doppler pulsado vieram permitir assim a captação de sinais em diferentes territórios, isto é, frequências derivadas de fluxos sanguíneos em vasos localizados a diferentes profundidades no corpo humano. Nesta técnica todos os cristais piezoeléctricos são utilizados, acumulando alternadamente as funções de emissor e receptor (Figura 3). Nos intervalos da emissão (emissão em pulsos), o cristal recebe os ecos de retorno. Variando esse intervalo de tempo, a distância da sonda ao alvo pode ser conhecida, permitindo a selecção em profundidade do vaso a explorar (volume da amostra). O tamanho do volume da amostra é determinado pelo tamanho do cristal emissor, formato do feixe ultrassónico e duração do impulso. O seu posicionamento é controlado pelo intervalo entre a transmissão e a recepção dos ultrassons, isto é, pelo intervalo de tempo entre a abertura e o encerramento da porta do transdutor. O registo gráfico obtido pelas diferentes frequências re-

Capítulo 2

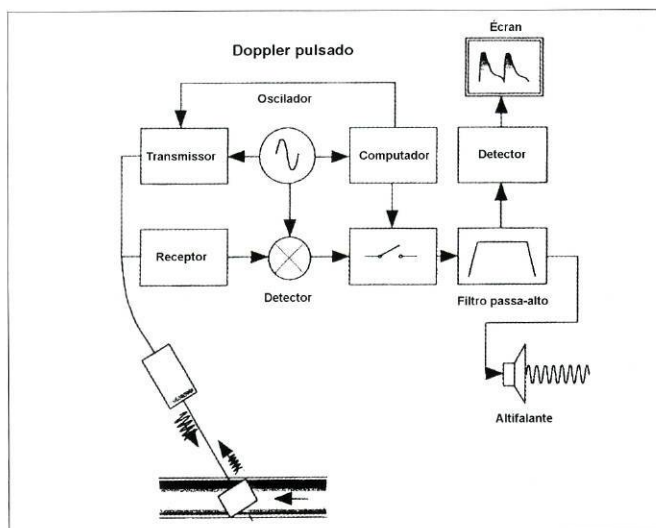


Figura 3. Representação diagramática da forma de operar de um velocímetro Doppler de emissão pulsátil (adaptado de Marsal K, Olofsson P-Å, Lindström K. *Doppler ultrasonography: physics and techniques*. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. Kurjak A (Ed), Parthenon Publishing, New York 1998; 409-21)

flectidas tem vantagens consideráveis em relação à informação auditiva traduzindo as mudanças de frequência entre o feixe ultrassônico emitido e o feixe reflectido.

No entanto, a disponibilidade do Doppler pulsado está limitada a uma capacidade máxima de velocidade detectável. Este condicionalismo está contido no limite de Nyquist (Evans et al, 1989) que corresponde à *frequência máxima a partir da qual a frequência Doppler não é mensurável*. Quando a velocidade de um fluxo sanguíneo é elevada, isto é, a frequência máxima de deslocação excede metade da frequência de repetição de pulsos (FRP), pelo teorema de Shannon ($F_{\text{máx}} < \text{FRP}/2$), o desvio da frequência Doppler não consegue ser avaliado com rigor. Qualquer frequência Doppler que ultrapasse este limite é expressa com polaridade inversa ("aliasing"), expressando-se no lado oposto da linha de base na análise espectral e no Doppler a cores, pela cor oposta. Embora este problema possa ser minorado baixando a linha de base, corrigindo o ângulo de "sonorização" e aumentando a frequência de repetição de pulsos, este último limita a profundidade máxima a que é possível medir frequências Doppler. Na avaliação materno-fetal o problema do *aliasing* raramente é relevante já que as velocidades máximas nos vasos fetais e utero-placentários não excede 1,5-2 m/s.

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

d. Cartografia bidimensional do fluxo sanguíneo:

A cartografia bidimensional do fluxo sanguíneo foi um marco de transição importante e estabeleceu-se por etapas. O Doppler pulsado fornece informações relativas à velocidade de fluxo sanguíneo dentro de certos limites. No entanto para medir velocidades em termos absolutos, o ângulo de "sonorização" relativamente ao maior eixo do vaso tem de ser conhecido, o que só é possível dispondo da imagem a duas dimensões do vaso onde se localiza a amostragem. O objectivo seguinte consistiu na determinação do volume de sangue contido num determinado compartimento circulatório.

A primeira tentativa foi levada a cabo por Barber e colaboradores, em 1974, com a aquisição simultânea de informação sobre anatomia (modo B) e velocidades (Doppler pulsado), originando os sistemas Duplex. Os impulsos usados no modo B são tão breves quanto possível e com bandas de frequência largas. Para possibilitar o seu uso associado ao Doppler pulsado, estes impulsos passaram a ter maior duração e bandas de frequência mais estreitas.

A necessidade de expôr a informação Doppler como combinação da imagem anatómica bidimensional com a representação espacial colorida em tempo real do fluxo sanguíneo, levou à criação do primeiro sistema comercial em 1978. Curry e White começaram por desenvolver um sistema usando sinais Doppler contínuos. No entanto, só com o aperfeiçoamento de sistemas de cor no início da década de 80 foi possível distinguir simultaneamente o sentido de deslocação e a velocidade do fluxo ao longo do vaso em tempo real (Brandestini, 1978, Eyer et al, 1981). Estes aparelhos combinaram o princípio do Doppler pulsado com a transmissão de impulsos curtos e a recepção dos ecos com atraso directamente proporcional à profundidade. Ao contrário do Doppler pulsado que só usa uma linha de varrimento, no **Doppler codificado a cores** cada linha está dividida em 100-200 portas. Assim, com recurso à autocorrelação produz-se uma cartografia de velocidades médias (Namekawa et al, 1982) e não de velocidades máximas. Habitualmente a codificação da frequência média do fluxo é traduzida em duas cores dominantes (vermelha para a correntes que se aproximam da sonda e azul para as que se afastam), em que tonalidades diferentes representam velocidades diferentes.

Em resposta às limitações desta técnica, de que se salientam o *aliasing*, dependência do ângulo de "sonorização" e dificuldade em separar o ruído de fundo de fluxos de baixa velocidade, foi proposto em 1994 por Rubin um novo método de processamento do sinal Doppler emitido pelo sangue em movimento. As designações deste método são múltiplas – "**Power Doppler**", energia Doppler codificada a cores, angiografia Doppler, "colour power angio" ou angiografia ecográfica.

Capítulo 2

Um sinal Doppler emitido por eritrócitos em movimento tem três componentes: frequência, tempo e amplitude. No caso do Doppler a cores, a frequência Doppler é codificada numa escala de cores apropriada, mas não usa a informação da amplitude. O *Power Doppler* faz uso da amplitude das frequências Doppler, como uma estimativa razoável do número de eritrócitos em movimento na amostra seleccionada. O cálculo do sinal *Power* da amostra é obtido pela raiz quadrada da amplitude da frequência Doppler. A estimativa da energia corresponde ao somatório ou ao integral dos sinais Doppler emitidos por cada volume da amostra ao longo de cada linha. A representação desta energia é feita numa única cor, com intensidade crescente à medida que a energia aumenta, e que se sobrepõe a uma imagem de modo B. Após este somatório, consegue-se uma representação bidimensional do vaso em questão, mas perde-se informação sobre a velocidade e sentido de deslocação do fluxo.

Ao contrário do Doppler a cores, o *Power Doppler* não está limitado pelo ângulo de "sonorização" (desde que as velocidades ultrapassem o limiar do filtro passa-alto), fenómenos de *aliasing* (todo o poder do sinal Doppler está representado pelo integral do poder do espectro) e ruído de fundo (a amplitude integrada do ruído é significativamente inferior à amplitude integrada do poder do espectro). Esta técnica é mais sensível para fluxos de muito baixa velocidade (<4 cm/s) e permite identificar fluxos em tecidos em que a velocidade média é próxima de zero. Tal facto deve-se à optimização do ganho de sinal já que este pode ser aumentado até ao ponto em que fluxo lento em vasos pequenos consiga ser detectado, sem que haja aumento do ruído. A cor aparece também a definir o percurso de vasos de muito pequeno calibre (diâmetro < 1mm), não aparentes em modo B, embora quer o calibre quer o desenho do vaso sejam avaliados com maior qualidade pelo Doppler a cores.

O problema da extrema sensibilidade ao movimento das estruturas (tem um limiar muito baixo para a supressão do movimento da parede do vaso), a produção de artefactos e a falta de informação fornecida pelo *Power Doppler* em relação à direcção e velocidade dos fluxos, constituem ainda limitações por resolver. A possibilidade da visualização total do órgão onde os vasos estão integrados e a clarificação da relação espacial entre as estruturas está a ser desenvolvida por Nelson e Elvins desde 1983, como **angiografia ultrasónica a três dimensões**.

Nos seguintes quadros sinópticos faz-se a apresentação, por ordem cronológica, dos grupos de investigadores pioneiros na utilização dos ultrassons/efeito Doppler aplicados ao diagnóstico médico em geral (quadro 1) e em Obstetria (quadro 2) (adaptado de Montenegro, 1993):

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

Quadro 1

K. Dussik, 1947 (Áustria)

Ecocéfalografia: modo A

J. Wild, J. Reid, 1951 (EUA)

Caracterização tumoral: modo A e B estático

S. Satomura, 1953 (Japão), I. Edler, 1953 (Suécia)

Ecocardiografia: modo B/M

A. Oksala, 1957 (Finlândia)

Ecografia oftalmológica: modo A

I. Donald, 1959 (Escócia)

Ecografia obstétrica/ginecológica: modo A

I. Donald, 1962 (Escócia)

Ecografia obstétrica/ginecológica: modo B estático

L. Pourcelot, 1964 (França)

Doppler contínuo

K. Kato, T. Izumi, 1966 (Japão), F.D. McLeod, 1967 (EUA)

D.W. Baker, D. Watkins, 1967 (EUA), P.A. Peronneau, F. Leger, 1969 (França)

Doppler pulsado

A. Kratchowil, 1969 (Áustria)

Ecografia transvaginal

L. Pourcelot, 1973 (França), F. Barber, 1974 (EUA)

Sistemas Duplex (modo B/Doppler)

L. Pourcelot, 1973 (França), G.R. Curry, D.N. White, 1978 (EUA)

M.A. Brandestini, 1978 (Itália), M. Eyer, 1981 (EUA)

Doppler codificado a Cores

T.R. Nelson, T.T. Elvins, 1993 (EUA)

Angiografia ultrasônica a 3 dimensões

J.M. Rubin, 1994 (EUA)

Angiografia Doppler (Power Doppler)

Quadro 2

I. Donald, 1959 e 1962 (Escócia)

Ecografia, modo A e modo B estático

D.A. Callagan, 1964 (Reino Unido)

Doppler contínuo (monitorização dos ruídos cardíacos fetais)

D.E. FitzGerald, J.E. Drumm, 1977 (Irlanda)

Doppler contínuo (artérias umbilicais e uterinas)

R. Gill, 1979 (Austrália), S. Eik-Nes, 1980 (Noruega)

Doppler pulsado (debimetria na veia umbilical)

Capítulo 2

S. Eik-Nes, 1980 (Noruega), K. Marsal, 1984 (Suécia)

Doppler duplex (debimetria na aorta descendente fetal)

S. Campbell, 1983 (Reino Unido), J.W. Wladimiroff, 1986 (Holanda), Ph. Arbeille, 1986 (França)

Doppler pulsado útero-placentário; Doppler pulsado intracerebral fetal

J.W. Wladimiroff, 1991 (Holanda), T.W.A. Huisman, 1992 (Holanda), G. Rizzo, 1992 (Itália)

Doppler duplex (fluxos arteriais e intracardíacos fetais no 1º trimestre da gravidez)

K. Reed, 1990 (Canadá), S. Gudmundsson, 1991 (Suécia), J. Wladimiroff, 1991 (Holanda)

Doppler duplex (sistema venoso fetal)

T. Kiserud, 1991 (Noruega)

Doppler duplex (ducto venoso)

M. Dubiel, 1997 (Polónia)

Angiografia Doppler (circulação cerebral fetal)

Assim, fazendo uma resenha histórica em termos da acessibilidade dos vasos fetais, os primeiros estudos de fluxometria Doppler foram aplicados à avaliação da onda de fluxo na veia umbilical (Gill e Kossoff, 1979; Eik-Nes et al, 1980), aorta descendente e artéria umbilical na segunda metade da gravidez (Marsal et al, 1984; Trudinger et al, 1985). A investigação fluxométrica da artéria cerebral média só foi conseguida dois anos mais tarde (Wladimiroff et al, 1986; Arbeille et al, 1987). Finalmente estudos Doppler relativos à veia cava inferior e ducto venoso apareceram pela primeira vez na literatura em 1990 (Reed et al, 1990; Gudmundsson et al, 1991) e em 1991 (Kiserud et al, 1991), respectivamente.

Nos anos mais recentes, o aprimoramento da tecnologia dos ultrassons permitiu expandir o âmbito da investigação a fases mais precoces da gestação (Huisman et al, 1992a; Rizzo et al, 1992; Wladimiroff et al, 1992) e alargá-lo ao território venoso (Wladimiroff et al, 1991, 1994), incluindo o estudo do ducto venoso (Kiserud et al, 1991; Huisman et al, 1992b, 1993).

Outro passo em frente foi dado por Holen e colaboradores (1976) que, usando a fluxometria Doppler, calcularam o gradiente de pressões num caso de estenose mitral, fazendo a aplicação do princípio de Bernoulli. Esta possibilidade alternativa de avaliar de forma não invasiva o feto *in utero*, com a medição de pressões, poderá vir a ser mais uma perspectiva atractiva de uso clínico potencial no futuro.

d. Bioefeitos dos ultrassons e segurança no seu uso durante a gravidez:

Até 1976 não estavam convencionados limites para a emissão de energia acústica pelos ecógrafos então comercializados. Nesse mesmo ano foi encomenda-

A circulação fetal. com ênfase no retorno venoso

do à Food and Drug Administration (FDA) um estudo sobre a segurança do uso dos ultrassons. Em resposta, foi imposto um limite máximo para a intensidade acústica (S.P.T.A. $<100\text{mW}/\text{cm}^2$). No entanto é preciso ter em conta que o débito acústico dos aparelhos de ecografia depende do modo que se está a utilizar e da programação do aparelho (posição e tamanho do volume da amostra, posição e número das zonas focais transmitidas, velocidades e espectro de cores), o que se traduz em mais de um milhão de combinações possíveis e torna virtualmente impossível identificar a combinação em que o máximo débito é emitido. Deste modo, com as novas directivas sobre segurança dos ultrassons introduzidas em 1998, já não é mais utilizada a regulamentação bioenergética dos ecógrafos em termos de S.P.T.A., preferindo-se hoje os índices térmico e mecânico.

A segurança dos ultrassons representa uma certeza tranquilamente aceite, de tal modo que conferências sobre bioefeitos e segurança despertam interesse reduzido nas audiências. É, no entanto, importante estimular a atenção dos médicos para o perigo do uso indiscriminado dos ultrassons e estabelecer como uma das prioridades da formação a área da exposimetria para a aplicação correcta da técnica à prática clínica. A utilização crescente da ecografia, a introdução de novas técnicas, a vulgarização das indicações e o aumento potencial do tempo de exposição aos ultrassons, torna a vigilância contínua essencial de modo a assegurar a continuidade do seu uso com garantia de inocuidade (Blaas, 1999).

O uso de ultrassons com níveis acústicos elevados tem efeitos biológicos conhecidos: efeitos *térmicos* e efeitos *mecânicos* (Miller et al, 1987; Duck, 1990, 1999a; Miller & Nyborg, 1999). Tendo sempre presente esta preocupação, os investigadores, sociedades de ecografia e as autoridades de saúde continuam alerta para os efeitos adversos decorrentes da utilização dos ultrassons a nível humano. Não são conhecidos, até hoje, efeitos deletérios nos tecidos dos mamíferos em consequência do uso dos ultrassons nas intensidades utilizadas com fins diagnósticos (British Institute of Radiology, 1987; Kossoff, 1997; Barnett et al, 1997; Campbell & Platt, 1999). Estudos longitudinais epidemiológicos também não mostraram consequências nefastas dos ultrassons diagnósticos, correntemente utilizados durante a gravidez, quer para a mãe quer para o produto de concepção.

No caso particular da Obstetrícia, quando se considera a aplicação dos ultrassons na prática clínica e na investigação, é imperioso fazer o contraponto dos benefícios potenciais e dos riscos potenciais. É esta a atitude adoptada pelo Safety Committee of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) e American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) que publica frequentemente actualizações (Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound) sobre o tema da segurança dos ultrassons (EFSUMB, 1996b, 1998; AIUM, 1998).

Capítulo 2

Na edição do Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound de 1996 vem proposto relativamente à ecografia Doppler: *"In general, the informed use of Doppler ultrasound in pregnancy is not contra-indicated. However, at maximum machine output settings, significant thermal effects at bone surfaces cannot be excluded. The user is advised to make use of any exposure information provided by the manufacturer to gain awareness of these highest output conditions, and to act prudently to limit exposure of critical structures, including bone, and regions including gas."*

No que concerne ao 1º trimestre da gravidez, o WFUMB (1998) recomenda que o uso do modo B "não está contra-indicado em termos de energia térmica, incluindo a aplicação transvaginal". Relativamente à utilização do Doppler pulsado e a cores, a EFSUMB (1998) advoga que *"until further scientific information is available, investigations using pulsed or colour Doppler ultrasound, should be carried out with a careful control of output levels and exposure times"*. Num editorial recente de Campbell e Platt propõem-se apenas a publicação de trabalhos que versem o uso do Doppler apenas após as 10 semanas e com autorização expressa do Comité de Ética local (Campbell & Platt, 1999).

O aquecimento da zona entre o osso e os tecidos moles foi evidenciada *in vitro* (Drewniak et al, 1989) mas os resultados destas experiências nunca conseguiram ser reproduzidos em tecidos perfundidos em modelos animais *in vivo* (Stone et al, 1992; Tarantal et al, 1989, 1993a,b). Durante a vida pré-natal a mineralização óssea inicia-se cerca da 12ª semana, pelo que há uma correlação entre o efeito térmico dos ultrassons e a idade gestacional, isto é, as estruturas ósseas tornam-se cada vez mais vulneráveis ao aquecimento com o avançar da idade gestacional, mas a extensão do bioefeito tende a ser circunscrita em relação ao maior tamanho do feto. Usando o crânio de um rato como modelo para a "sonorização" do feto humano, Carstensen e colaboradores (1990) observaram elevações de 5°C após 90 segundos de exposição de ratos anestesiados a Doppler contínuo ou pulsado com intensidades de 1,5 W/cm² (15 vezes superiores aos limites recomendados). O aumento de temperatura verificado após a morte do animal foi apenas 10% superior, o que atesta o moderado efeito refrigerante da perfusão. Um aumento médio de 4,3°C na temperatura da face interna do osso parietal em fetos de termo foi verificado por Horder e colaboradores (1997) após a exposição destes a intensidades acústicas com S.P.T.A. de 2,8 W/cm² durante 120 segundos (28 vezes superiores aos limites recomendados). No entanto, a maioria destas experiências representa um aquecimento de toda a superfície corporal e não de uma área restrita que corresponderá ao feixe ultrasónico. Por outro lado, os tecidos fetais estarão menos expostos a

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

sobreaquecimento pela seu elevado conteúdo em água (Kossoff, 1997; Miller & Nyborg, 1999), tanto menos quanto mais precocemente na gravidez em que não há cartilagem nem osso presentes.

O efeito térmico é avaliado pelo *índice térmico* (TI) que traduz aproximadamente a máxima elevação térmica passível de ocorrer no tecido exposto aos ultrassons. Um TI de 1,0 significa que uma subida térmica de 1°C é previsível deixando um transdutor numa posição fixa (até a temperatura estabilizar) num modelo de tecido perfundido, como resultado da deposição de energia no tecido por absorção dos ultrassons. Previsivelmente a máxima elevação térmica *in vivo* ocorre no osso (estrutura que absorve as ondas ultrassónicas de forma mais significativa), na região subjacente ao transdutor. O efeito térmico parece ser aquele que possui maior relevância clínica, o que justificou duas recomendações recentes emitidas pela WFUMB (1998): *"A diagnostic exposure that produces a maximum in situ temperature rise of no more than 1,5°C above normal physiological levels (37°C) may be used clinically without reservation on thermal grounds; a diagnostic exposure that elevates embryonic and fetal in situ temperature above 41°C (4°C above normal temperature) for 5 minutes or more should be considered potentially hazardous"*.

Relativamente aos efeitos de cavitação por inércia, estes têm sido observados em órgãos com inclusões gasosas, como o intestino e os pulmões (facto que em princípio não acontecerá na exploração embrionária ou fetal) (Miller et al, 1996). As bolhas gasosas vão crescendo e exercem um *stress* mecânico sobre as estruturas adjacentes. A sua evidência nos tecidos dos mamíferos baseia-se nas experiências de litotripsia, em que se verificou cavitação nas interfaces gás/tecido, como por exemplo nos pulmões do rato e do macaco, após exposição a Doppler pulsado durante alguns minutos (Child et al, 1990; Frizzell et al, 1994; Tarantal e Canfield, 1994). Estes efeitos são descritos como extravasamento ou hemorragia dos capilares pulmonares, e não se observaram em tecidos que não contêm ar. É pois pouco provável que ocorram no feto.

No presente estudo, o aparelho utilizado (Aloka SSD 2000) funciona com um índice térmico máximo de 0,97 e um índice mecânico máximo de 0,8, que são automaticamente mantidos em níveis inferiores a 1,0.

Um terceiro efeito, decorrente da propagação não linear dos ultrassons, resulta no movimento de fluidos orgânicos causado pela passagem de pulsos de ultrassons (*"acoustic streaming"*) (Duck, 1999b). O tecido embrionário fica exposto a pressão repetitiva cada vez que um pulso acústico passa através dele. Acredita-se que estas forças sejam insuficientes para causar um distúrbio permanente do embrião; no entanto, a matriz extracelular madura, que garante a estrutura do tecido,

Capítulo 2

desenvolve-se lentamente em fases iniciais da gravidez, e a comunicação intercelular é essencial para o desenvolvimento embrionário normal. Deste modo, permanece desconhecido que quantidade acústica e qual o nível de segurança a partir do qual se estabelece um dano transitório ou permanente da estrutura do embrião.

Há ainda referência a atraso de crescimento intra-uterino verificado em macacos (Tarantal & Hendrickx, 1989, 1993b) quando expostos a exames ecográficos repetidos, assim como atraso no desenvolvimento (Barnett et al, 1990) e síntese de proteínas de choque térmico em embriões de rato expostos a Doppler pulsado (Angles et al, 1990).

Os dados são ainda insuficientes relativamente aos riscos a nível subcelular, em que as estruturas mais sensíveis parecem ser a membrana celular e os mecanismos de transdução. Sabe-se que a cinética dos processos bioquímicos é termosensível, mas não há estudos disponíveis que façam referência à sua vulnerabilidade aos ultrassons. Também não há evidência de que os ultrassons sejam capazes de induzir mutações nos tecidos de mamíferos *in vivo*, ao contrário do que acontece com plantas e insectos em que se verificaram aberrações cromossómicas e mutações pontuais.

Novas preocupações surgiram com a utilização vulgarizada da ecografia transvaginal em fases cada vez mais precoces da gravidez, habitualmente usando sondas de 5 MHz que operam mais junto do feto que a sonda transabdominal. A ecografia transvaginal utiliza frequências mais elevadas (5-7,5 MHz), a atenuação é maior devido à maior absorção pelos tecidos e é também maior a quantidade de calor que é absorvida. Atendendo a que um feto no 1º trimestre tem pouco líquido amniótico e não existe tecido abdominal interposto entre o feto e a sonda, a quantidade de calor absorvida pelo feto tende a ser mais significativa do que aquela absorvida por um feto do 2º ou 3º trimestre exposto a um exame transabdominal.

O estudo de Hussain e colaboradores (1992) baseado em 100 exames ecográficos realizados no 1º trimestre da gravidez, mostrou uma atenuação média entre 1,8-10,4 dB (uma atenuação média de 5dB a 5 MHz para uma profundidade média de 2,8 cm resultou num coeficiente de atenuação de 0,36 dB/cm/MHz) (Hussain et al, 1992). Em termos de S.P.T.A, a energia acústica de exposição dos fetos não excedeu 1,2-1,9 mW/cm². A energia depositada na face anterior do feto durante um exame ecográfico, assumindo que o transdutor é mantido estacionário sobre uma determinada área durante todo o exame (o que é altamente improvável), variou entre 143-217 mJoules/cm², respeitando as regras do American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) (Hussain et al, 1992).

No que se refere aos modos de exploração Doppler, os níveis de energia e de

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

exposição serão sempre maiores do que nos modos B e M. A situação mais preocupante diz respeito ao Doppler pulsado e ao Doppler codificado a cores com janelas de exposição estreitas, já que as energias acústicas emitidas em situações de débito energético máximo dos aparelhos são as mais altas e aquelas mais susceptíveis de produzir bioefeitos (Ramnarine et al, 1998). O sinal reflectido pelo sangue em movimento é fraco, pelo que o Doppler espectral e a cores fazem uso de impulsos de transmissão com elevada amplitude. Para aumentar o poder discriminatório dos espectros Doppler, os impulsos de transmissão têm maior duração do que em modo B, e para evitar os fenómenos de *aliasing*, a taxa de repetição de impulsos é mantida alta. Neste caso, a linha de "sonorização" é estacionária enquanto se colhe o fluxo, o que aumenta a exposição do tecido. Tal justifica as notas cautelares emitidas pelo European Committee for Radiation Safety (EFSUMB 1995, 1996a,b, 1998; Campbell & Platt, 1999; Chervenak & McCullough, 1999) relativamente à disponibilização destas técnicas no 1º trimestre da gravidez.

Finalmente, a existência do fenómeno designado por "saturação acústica" limita a amplitude dos pulsos de ultrassons, e para frequências mais elevadas e para profundidades focais maiores, previne naturalmente os valores pré-determinados de ultrapassar os níveis impostos pela FDA.

O princípio básico da utilização dos ultrassons em diagnóstico resume-se assim ao uso da mais baixa intensidade acústica possível de modo a que a técnica seja segura, e que está contido no princípio ALARA (*as low as reasonably achievable*). Se se usarem os níveis mais altos recomendados para a energia acústica debitada (S.P.T.A de 94 mW/cm² segundo as regras da FDA, 1992), a subida térmica verificada será muito improvavelmente deletéria para o feto humano ou para o recém-nascido. Se o índice térmico para o osso não exceder 1,0 a margem de segurança para os efeitos térmicos é muito alargada (Barnett, 1998).

A última inovação no âmbito dos ecógrafos, e em resposta às preocupações crescentes com o tema segurança, é a possibilidade de obter "*on screen*" os índices térmicos e mecânicos, segundo o "Output Display Standard" do European Committee for Ultrasound Radiation Safety (1996) e AIUM (1998). Tal mecanismo permite o controlo contínuo pelo operador das características dos ultrassons que estão a ser utilizados. Por outro lado, a melhoria das condições técnicas facilitadas pelo Doppler a Cores e pelo *Power Doppler* encurta o tempo de exposição para a obtenção de sinais fidedignos e reprodutíveis, contribuindo seguramente para minimizar os bioefeitos eventuais. Deve ainda evitar-se a sonorização de estruturas críticas como o osso e as que contenham eventualmente gás. Devemos lembrar que com o avan-

Capítulo 2

çar da gestação e conseqüente aumento da mineralização, a possibilidade de aquecimento ósseo aumenta, sendo de evitar a exploração Doppler prolongada de estruturas como o crânio e a coluna vertebral.

A presente dissertação beneficia afortunadamente, pela época em que é realizada, de poder utilizar todas as técnicas mais recentes, discriminadas anteriormente, aplicadas a uma estrutura até então de difícil acesso e significado clínico insuficientemente esclarecido, como é o ducto venoso.

Referências

- Acheson GH, Dawes GS, Mott JC. Oxygen consumption and the arterial oxygen saturation in foetal and newborn lambs. *J Physiol* 1957; 135: 623-42
- Allen HD, Sahn DJ, Lange L, Golberg SJ. Noninvasive assessment of surgical systemic-to-pulmonary artery shunts by range-gated pulsed Doppler echocardiography. *J Pediatr* 1979; 94: 345-50
- American Institute of Ultrasound in Medicine/National Electrical Manufacturers Association. Standards for real-time display of thermal and mechanical acoustic output indices on diagnostic equipment, 2nd ed., Rockville, MD: AIUM 1998
- Angles JM, Walsh DA, Li K, Barnett SB, Edwards MJ. Effects of pulsed ultrasound and temperature on the development of rat embryos in culture. *Teratology* 1990; 42: 285-93
- Arbeille P, Besse D, Pourcelot L. L' étude de la circulation fetal et placentaire par ultrasons. *J Gyn Obstet Biol Repr* 1986; 12: 851
- Areias JC, Goldberg SJ, Spitaels SEC, de Villeneuve VH. An evaluation of range gated pulsed Doppler echocardiography for detecting pulmonary outflow tract obstruction in d-transposition of the great vessels. *Am Heart J* 1978; 96: 467-72
- Baker DW. Pulsed ultrasonic blood-flow sensing (abstr.). *IEEE Trans Sonics Ultrasonics* 1970; SU 17: 170
- Barber FE, Baker DW, Nation AW, Strandness DE Jr, Reid JM. Ultrasonic Duplex echo-Doppler scanner. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974; 21: 109-13
- Barclay AE, Barcroft J, Barron DH, Franklin KJ. A radiographic demonstration of the circulation through the heart in the adult and in the foetus and the identification of the ductus arteriosus. *Br J Radiol* 1939; 12: 505-18
- Barclay AE, Franklin KJ, Prichard MMI. Further data about the circulation and about the cardiovascular system before and just after birth. *Br J Radiol* 1942; 15: 249-56
- Barclay AE, Franklin KJ, Prichard MMI. The foetal circulation and cardiovascular system, and the changes that they undergo at birth. Oxford, Blackwell Scientific Publications, Ltd 1944
- Barcroft J. Researches on prenatal life. Oxford, Blackwell Scientific Publications, Ltd 1946
- Barnes RW. Noninvasive diagnostic techniques in peripheral vascular disease. *Am Heart J* 1979; 97: 241-58
- Barnett SB, Walsh DA, Angles JA. Novel approach to evaluate the interaction of pulsed ultrasound with embryonic development. *Ultrasonics* 1990; 28: 166-70

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Barnett SB, Rott H-D, Ter Haar GR, Ziskin MC, Maeda K. The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 805-12
- Barnett SB. WFUMB Symposium on safety of ultrasound in Medicine. Recommendations on the safe use of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1998 (suppl. 1): xv-xvi
- Barron DH. The changes in the fetal circulation at birth. *Physiol Rev* 1944; 24: 277-95
- Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, de Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 956-69
- Blaas H-G. The examination of the embryo: how and by whom? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 153-8
- Brandestini MA. Topoflow – a digital full range Doppler velocity meter (abstr.). *IEEE Trans Sonics Ultrasonics* 1978; SU 25: 287
- British Institute of Radiology. The safety of diagnostic ultrasound. *Br J Radiol* 1987; (suppl 20): 1-43
- Buys Ballot CHD. Akutische Versuche auf der Niederländischen Eisenbahn, nebst gelegentlichen Bemerkungen zur Theorie des Hrn. Professor Doppler. In: *Annalen der Physik und Chemie*. Poggendorff J.C (Ed). Leipzig 1845, vol. 66: 321-51
- Callagan DA, Rowland TC Jr, Goldman DE. Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 637
- Campbell S, Platt L. The publishing of papers on first-trimester Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 159-60
- Carstensen EL, Child SZ, Norton S, Nyborg WL. Ultrasonic heating of the skull. *J Acoust Soc Am* 1990; 87: 1310-17
- Chevernak FA, McCullough LB. Research on the fetus using Doppler ultrasound in the first trimester: guiding ethical considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 161-2
- Child SZ, Hartman CL, Schery LA, Carstensen EL. Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 817-25
- Curry GR, White DN. Color coded ultrasonic differential velocity arterial scanner (Echoflow). *Ultrasound Med Biol* 1978; 4: 27-35
- Dawes GS, Mott JC, Widdicombe JG. The foetal circulation in the lamb. *J Physiol* 1954; 126: 563-87
- Dawes GS, Mott JC. The increase in oxygen consumption of the lamb after birth. *J Physiol* 1959; 146: 295-315
- Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ. Some observations on foetal and newborn Rhesus monkeys. *J Physiol* 1960; 152: 271-98
- Dawes GS. Changes in oxygen supply within the foetal lamb. *J Physiol* 1961; 159: 44P-45P
- Dawes GS. In: *Physiological changes in the circulation after birth*. Dawes GS (Ed), Bethesda, Maryland: American Physiological Society 1982
- Donald I, MacVicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958; 1: 1188-94
- Doppler JC. Über das farbige Licht der Dopplersterne. In: *Abhandlungen der Königlichen Bömischen Gesellschaft der Wissenschaften* 1842; 11: 465
- Drewniak JL, Carnes KI, Dunn F. In vitro ultrasonic heating of fetal bone. *J Acoust Soc Am* 1989; 86: 1254-8

Capítulo 2

- Duck FA. *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book*. London, Academic Press 1990
- Duck FA. *Is it safe to use diagnostic ultrasound during the first trimester?* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999a; 13: 385-8
- Duck FA. *Acoustic saturation and output regulation*. *Ultrasound Med Biol* 1999b (em publicação)
- Edelman DI, Rudolph AM. *Preferential streaming of ductus venosus blood flow to the brain and heart in fetal lambs*. *Am J Physiol* 1979; 237: H724-H729
- Edelman DI. *Regulation of blood flow through the ductus venosus*. *J Dev Physiol* 1980; 2: 219-38
- Edler L, Lindstrom K. *Ultrasonic Doppler technique used in heart disease-I. An experimental study*. *Ultrasono Graphia Medica Separatum. 1st World Congress on Ultrasonic Diagnosis in Medicine and SIDUO III*. Bock J, Ossoinig K (Ed), Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Vienna 1969; 455-9
- EFSUMB (European Committee for Radiation Safety). *Clinical safety statement 1994*. *Eur J Ultrasound* 1995; 2: 77
- EFSUMB (European Committee for Radiation Safety). *Clinical safety statement for diagnostic ultrasound*. *EFSUMB Newsllett* 1996a; 10
- EFSUMB (European Committee for Radiation Safety). *Clinical safety statement 1995*. *Eur J Ultrasound* 1996a; 3: 283
- EFSUMB (Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound). 1998: efsumb@compuserv.co
- Eik-Nes SH, Brubakk AO, Ulstein MK. *Measurement of human blood flow*. *Br Med J* 1980; 280: 283-4
- Eik-Nes SH, Marsál K, Brubakk AO, Kristoffersen K, Ulstein M. *Ultrasonic measurement of human fetal blood flow*. *J Biomed Engng* 1982; 4: 28-36
- Eik-Nes SH, Brubakk AO, Kristoffersen K. *Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus*. *Ultrasound Med Biol* 1984; 10: 329-37
- European Committee for Ultrasound Radiation Safety. *Clinical Safety Statement*. *Eur J Ultrasound* 1996; 4: 145
- Evans DH, McDicken WN, Skidmore R, Woodcock JP. *Doppler systems: a general overview*. In: *Doppler Ultrasound. Physics, instrumentation and clinical applications*. John Willey & Sons Ltd (Eds), Chichester 1989
- Eyer MK, Brandestini MA, Philips DJ, Baker DW. *Color digital echo/Doppler image presentation*. *Ultrasound Med Biol* 1981; 7: 21-31
- FitzGerald DE, Drumm JE. *Non-invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: a new method*. *Br Med J* 1977; 2: 1450-1
- Food and Drug Administration. *Guide for measuring and Reporting Acoustic Output of Diagnostic Ultrasound*. Rockville, MD: FDA, Center for Devices and Radiological Health, 1992
- Franklin KJ. *A survey of the growth of knowledge about certain parts of the foetal cardiovascular apparatus, and about the foetal circulation, in man and other mammals. Part I: Galen to Harvey*. *Ann Sci* 1941a; 5: 57-89
- Franklin KJ. *Ductus venosus Arantii and ductus arteriosus Botalli*. *Bull Hist Med* 1941b; 9: 580-4
- Friedman WF. *The intrinsic physiologic properties of the developing heart*. In: *Neonatal Heart Disease*. Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick EH (Eds). New York. Grune and Stratton 1972: 21-2
- Frizzell LA, Chen L, Chong L. *Effects of pulsed ultrasound on the mouse neonate: hind limb paralysis and lung haemorrhage*. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20: 53-63

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Gill RW, Kossoff G. Pulsed Doppler combined with B-mode imaging for blood flow measurement. *Contrib Gynecol Obstet* 1979; 6: 139
- Goldberg SJ, Areias JC, Spitaels SEC, de Villeneuve VH. Use of time intervals histographic output from echo Doppler to detect left-to-right atrial shunts. *Circulation* 1978; 58: 147-51
- Goldberg SJ, Areias JC, Feldman L, Sahn DJ, Allen HD. Lesions that cause aortic flow disturbance. *Circulation* 1979a; 60: 1539-44
- Goldberg SJ, Areias JC, Spitaels SEC, de Villeneuve VH. Echo Doppler detection of pulmonary stenosis by time interval histogram analysis. *J Clin Ultrasound* 1979b; 7: 183-8
- Goldberg BB, Kimmelman BA. In: *Medical diagnostic ultrasound: a retrospective on its 40th anniversary*. Ed. Kodak Health Sciences, EUA 1988
- Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with non-immune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 33-7
- Harris CRS. Galen. In: *The heart and the vascular system in ancient Greek medicine*. Claredon Press, Oxford: 1973, 249-304
- Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique. *Acta Med Scand* 1996: 455-60
- Horder MM, Barnett SB, Edwards MJ, Kossoff G. In utero measurement of ultrasound-induced heating in guinea-pig fetal brain. *Proc 41st Annual Convention AIUM* 1997; #2300
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW. Doppler assessment of the normal early fetal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992a; 2: 300-5
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus - a Doppler study. *Ultrasound Med Biol* 1992b; 18: 33-7
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 441-5
- Hussain R, Kimme-Smith C, Tessler FN, Perella RR, Grant EG, Sandstrom K. Fetal exposure from endovaginal ultrasound examinations in the first trimester. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 675-9
- Kaneko Z, Shiraishi J, Omizo H, Kato K, Motomiya M. An analyzing method of ultrasonic blood-rheography with sonography. *Dig of the 6th International Conference on Medicine Biology Engineering (Tokyo)* 1965; 286-7
- Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 168-74
- Karsdorp VHM, van Vugt JMG, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reverse end-diastolic velocity waveform in the umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664-8
- Kato K, Izumi T. A new method that can detect flow direction of ultrasonic Doppler flowmeter. *Proc 10th Meet Jpn Soc Ultrasonics Med* 1966; 78-9
- Kiserud T, Eik-Nes S, Blaas H-G, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338: 1412-4
- Kossoff G. Contentious issues in safety of diagnostic ultrasound: editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 151-5

Capítulo 2

- Lind J, Wegelius C. Angiocardiographic studies on the human foetal circulation. *Pediatrics* 1949; 4: 391-400
- Mani N. Vesal entedeckt den Ductus venosus. In: *Die historischen Grundlagen der Leberforschung*. Buess H (Ed), Schwabe & Co Verlag, Basel/Stuttgart 1967: 67-8
- Marsal K, Lindblad A, Lingman G. Blood flow in the fetal descending aorta; intrinsic factors affecting fetal blood flow, i.e. breathing movements and cardiac arrhythmia. *Ultrasound Med Biol* 1984; 10: 339-48
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Barros H. Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 1996; 15 (12): 917-22
- McLeod FD. A directional Doppler flowmeter (abstr.). *Dig 7th International Conference on Biology Engineering (Stockholm)* 1967; 213
- Miller MW, Church CC, Barnett SB. Bioeffects of Doppler ultrasound in the maternal-fetal context. In: *Doppler Ultrasound Measurement of Maternal-Fetal Hemodynamics*. Maulik D, McNellis D (Eds), Perinatology Press, Ithaca, New York 1987; 105-14
- Miller MW, Miller DL, Brayman AA. A review of in vitro bioeffects of inertial ultrasonic cavitation from a mechanistic perspective. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 1131-54
- Miller MW, Nyborg WL. Thermal safety considerations for diagnostic ultrasound. *Proc Forum Acusticum, Berlim* 1999: <http://asa.aip.org/asasearch.html>
- Montenegro N. *Anátomo-fisiologia da circulação feto-placentária: implicações clínicas da fluxometria Doppler*. Tese, Faculdade de Medicina do Porto, 1993
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol*, 1997; 23: 171-6
- Namekawa K, Kasai C, Tsukamoto M. Imaging of blood flow using autocorrelation. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 138
- Nelson TR, Elvins TT. Visualization of 3D ultrasound data. *IEEE Comput Graph Appl* 1993; 50-57
- Peltonen T, Hirvonen L. Experimental studies on fetal and neonatal circulation. *Acta Paediatr* 1965; 44 (suppl 161): 1-55
- Peronneau PA, Leger F. Doppler ultrasonic pulsed flow-meter (abstr.). *Proc 8th International Conference on Medicine Biology Engineering* 1969; 10: 11
- Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P (ed). *Velocimetric Ultrasonar Doppler*. INSERM 1974; 213-8
- Ramnarine KV, Nassiri DK, McCarthy A, Brown NA. Effects of pulsed ultrasound on embryonic development: an in vitro study. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 575-85
- Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses; insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990; 81: 498-505
- Reuss ML, Rudolph AM, Heyman MA. Selective distribution of microspheres injected into the umbilical veins and inferior vena cava of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 427-32
- Reuss MI, Rudolph AM, Dae MW. Phasic blood flow patterns in superior and inferior vena caval and umbilical vein of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 70-8
- Rittgers SE, Putney WW, Barnes RW. Real-time spectrum analysis and display of directional Doppler ultrasound blood velocity signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 1980; BME 27: 723-28

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiological finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 675-7
- Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 853-6
- Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res* 1985; 57: 811-21
- Satomura S. A study on examining the heart with ultrasonics. I. Principles; II. Instruments. *Jpn Circ J* 1956; 20: 227-30
- Satomura S. Study of flow pattern in arteries by ultrasonics. *J Acoust Soc Jap* 1959; 15: 151-8
- Shampo MA, Kyle RA. Early Arabian physician describes pulmonary circulation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 141-3
- Stevenson JG, Kawabori I, Guntheroth WG. Differentiation of ventricular septal defect from mitral regurgitation by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1977; 56: 14-8
- Stone PR, Ross I, Pringle K, Flower J. Tissue heating effect of pulsed Doppler ultrasound in the live fetal lamb brain. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7: 26-30
- Tarantal AF, Hendrickx AG. Evaluation of the bioeffects of prenatal ultrasound exposure in the Cynomolgus Macaque (*Macaca fascicularis*): 1. Neonatal/Infant observations. *Teratology* 1989; 39: 137-47
- Tarantal AF, Chu F, O'Brien WD, Hendrickx AG. Sonographic heat generation in vivo in the gravid long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*). *J Ultrasound Med* 1993a; 5: 285-95
- Tarantal AF, Hendrickx AG. Evaluation of the bioeffects of prenatal ultrasound exposure in the Cynomolgus Macaque (*Macaca fascicularis*): 3. Developmental and hematological studies. *Teratology* 1993b; 47: 159-70
- Tarantal AF, Canfield DR. Ultrasound induced lung haemorrhage in the monkey. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20: 65-72
- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 19: 22-30
- van Splunder P, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation* 1996; 94: 1372-3
- Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 471-5
- Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Fetal cardiac flow velocities in the late first trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1357-9
- Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Normal fetal Doppler inferior vena cava, transtricuspid and umbilical artery flow velocity waveforms between 11 and 16 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992a; 166: 921-4
- Wladimiroff JW, Stewart PA, Burghouwt MT, Stijnen T. Normal fetal cardiac flow waveforms between 11 and 16 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992b; 167: 736-9
- Wladimiroff JW, Huisman TWA. Venous return in the human fetus. In: *The fetus as a patient: Advances in diagnosis and therapy*. Kurjak A, Chervenak FA (Eds), Patheron Publishing Group, New York 1994; 425-34

Capítulo 2

2.2. Fundamentos da circulação venosa

2.2.1. Aspectos embriológicos e anatómicos da circulação venosa

A circulação é a forma mais rápida de garantir a difusão de nutrientes e a troca de gases e electrólitos com os tecidos. Este facto é também aplicável à vida intra-uterina, embora com peculiaridades ajustadas a cada fase de desenvolvimento. A circulação umbilical tem um papel dominante durante a maior parte da gravidez: cerca das 20 semanas, metade do volume de sangue fetal é encontrado na placenta, enquanto no fim da gravidez, só 1/3 a 1/6 deste sangue está nela contido (Barcroft et al, 1946; Yao et al, 1969).

No período embrionário o rudimento hepático pode ser identificado a partir da 3ª semana de gestação (Barry et al, 1963). No embrião de sete semanas o sangue fetal é drenado por um par de veias vitelinas, um par de veias umbilicais e um par de veias cardinais (anterior e posterior) para o seio venoso (Sadler, 1985). Os três sistemas são inicialmente bilaterais e simétricos, e convergem nos cornos direito e esquerdo do seio venoso (Figura 4a). A partir do momento que o retorno venoso sistémico é derivado para a aurícula direita, inicia-se uma remodelação que recaracteriza estes sistemas para o formato do adulto.

Às sete semanas de gestação, o sistema venoso e o tecido hepático formam um emaranhado plexiforme. Especificando, o sangue com origem no saco vitelino é transportado pelos sinusóides hepáticos através dos vasos vitelinos ou onfalomesentéricos até ao seio venoso; o sangue proveniente das vilosidades coriônicas ultrapassa o fígado através das veias umbilicais direita e esquerda para drenar nesse mesmo seio venoso (Figura 4b) (Chacko e Reynolds, 1953; Edelstone e Rudolph, 1979).

Por seu turno, o coração tem origem num conjunto de células com afiliações múltiplas. Os cardiomiócitos e provavelmente as células endocárdicas derivam da placa cardiogénica (Laverriere et al, 1994; Yutzey & Bader, 1995). Algumas células endoteliais e endocárdicas, por outro lado, partilham um precursor comum derivado da mesoderme esplâncnica (DeRuitter et al, 1992; Markwald, 1995), enquanto células da mesoderme cefálica para-axial parecem ser a origem das células endocárdicas dos tractos de saída do coração (Noden, 1991). Constituem ainda contributos extracardiácicos importantes para a arquitectura do coração o "órgão epicárdico"

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

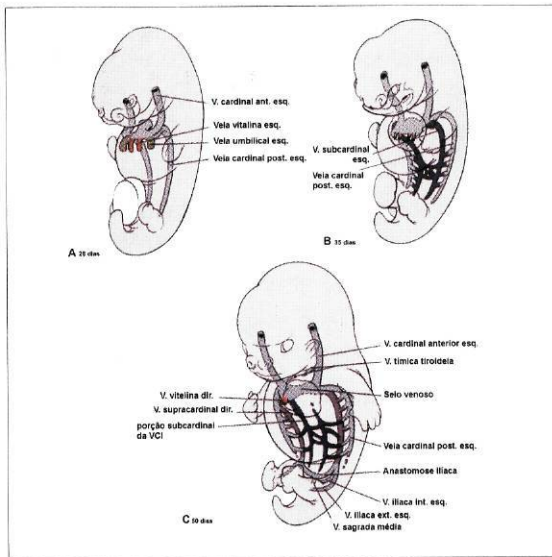


Figura 4a. Representação diagramática do desenvolvimento do sistema venoso a partir de quatro veias cardinais simétricas, dispostas bilateralmente. Estes sistemas sofrem remodelação para drenar sangue de ambos os lados da cabeça, pescoço e tronco para a aurícula direita; o sistema cardinal anterior drena a cabeça e o pescoço; o sistema cardinal posterior drena o tronco. As veias cardinais posteriores acabam por ser substituídas pelas veias subcardinais e supracardinais. A - 28 dias; B - 35 dias; C - 50 dias (adaptado de Larsen WJ. *Development of the vasculature*. In: *Human Embriology*. Churchill Livingstone, New York 1993; 167-204).

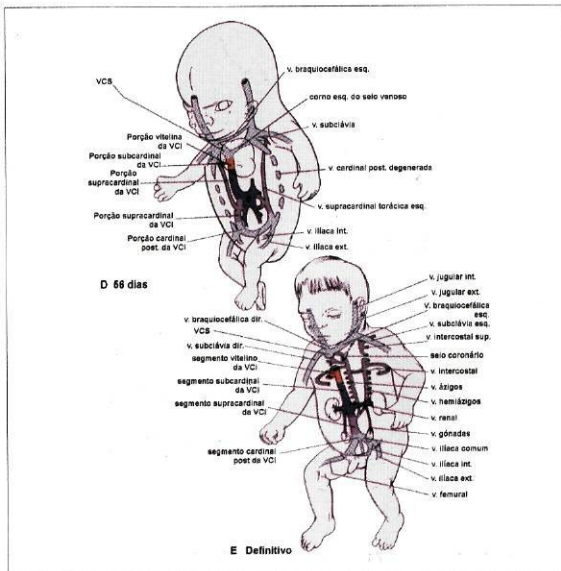


Figura 4b. Representação diagramática do desenvolvimento do sistema venoso. D - 56 dias; E – sistema venoso com aparência definitiva (adaptado de Larsen WJ. *Development of the vasculature*. In: *Human Embriology*. Churchill Livingstone, New York 1993; 167-204).

Capítulo 2

(Poelmann et al, 1993; Viragh et al, 1993; Vrancken Peeters et al, 1995) e a “crista neural cardíaca” (região localizada no rombencéfalo posterior entre o placódio auditivo e o sómito 3) (Figura 5, modificada de Kirby, 1988) (Kirby et al, 1983; Philips et al, 1987; Gittenberg-de-Groot et al, 1995a; Noden et al, 1995), cujas células libertam ou mobilizam factores de crescimento nas áreas morfogeneticamente activas do coração. O rearranjo final destas células parece obedecer a um processo de apoptose (Pexieder, 1975; Icardo, 1990; Poelmann et al, 1998).

Os pares craniais do rombencéfalo vão dar origem aos arcos aórticos 1 e 2 (porção inferior da face e porção superior do pescoço), enquanto os três pares de rombómeros mais caudais estão associados com os arcos faríngeos 3, 4 e 6 (Kirby & Creazzo, 1995). As células da “crista neural cardíaca” do rombencéfalo mais caudal participam na septação dos tractos de saída (Figuras 5 e 6) (Kirby et al, 1983; Takamura et al, 1990), na formação da média das artérias dos arcos faríngeos (arco aórtico, artérias braquiocefálicas e artérias do arco pulmonar, artérias carótidas, canal arterial, base da artéria subclávia direita) (Le Lièvre & Le Douarin, 1975; Myagawa-Tomita et al, 1991; Waldo & Kirby, 1993) e participam na inervação cardíaca parassimpática (Le Lièvre & Le Douarin, 1975). Em contrapartida, o sistema venoso não parece ser afectado pela ablação da crista neural (Kirby & Waldo, 1990), o que sugere a escassa participação desta estrutura na génese das veias para o coração.

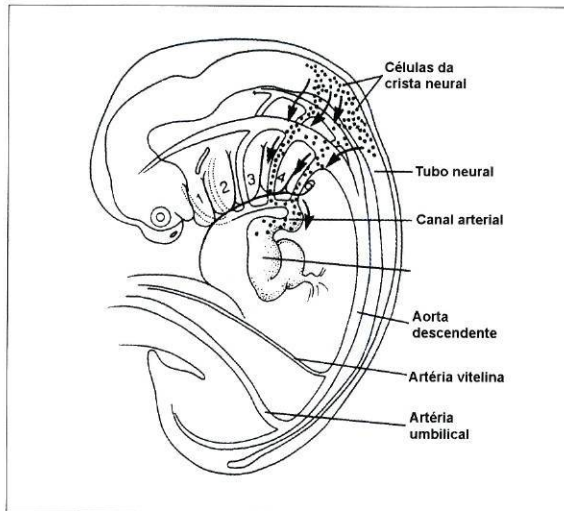


Figura 5. Formação dos septos conotruncais a partir de células da crista neural (embrião de 5-6 semanas). As células da crista neural migram a partir do rombencéfalo através dos arcos faríngeos 4 e 6, e invadem inicialmente o canal arterial (adaptado de Kirby ML. *Role of extracardiac factors in heart development. Experientia* 1988; 44: 944).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

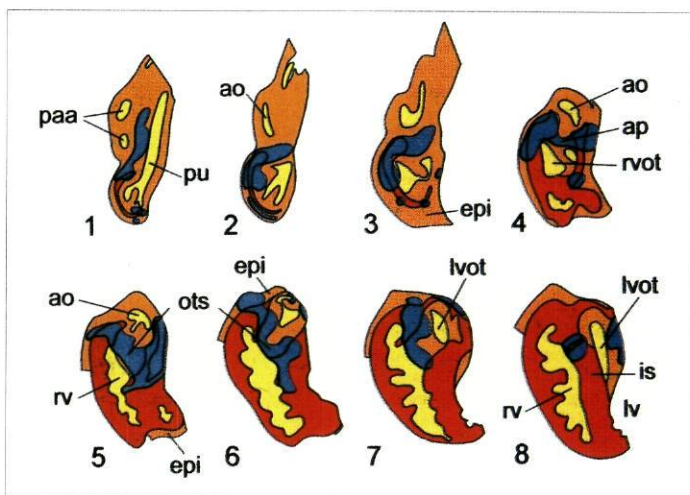


Figura 6. Distribuição das células com origem na crista neural no tracto de saída de um embrião HH33. As áreas que contêm células da crista neural (em azul) situam-se entre os derivados aórticos e do tronco pulmonar na região extracardiaca (nível 1), entre a aorta e o tracto de saída do ventrículo esquerdo e o ventrículo direito (nível 8), respectivamente. De realçar a variação de posição da zona azul do nível 1 para o nível 8. As células da crista neural estão espalhadas entre os cardiomiócitos e o epicárdio. ao- aorta; ap- apsepto aortico-pulmonar; epi- epicárdio; is- septo interventricular; lvo/rvot- tractos de saída ventriculares; lv- ventrículo esquerdo; rv- ventrículo direito; paa- artéria do arco faríngeo derivada da aorta; ots- septo do tracto de saída. A cor amarela representa o lúmen do coração e dos vasos (adaptado de Poelmann RE, Mikawa T, Gittenberg-de-Groot AC. *Neural crest cells in outflow tract septation of the embryonic chicken heart: differentiation and apoptosis. Dev Dyn* 1998; 212: 373-84).

Desta contribuição extensa da crista neural para a construção dos tractos de saída e grandes artérias resulta que malformações congénitas, envolvendo esta estrutura, se vão traduzir em anomalias cardiovasculares mais ou menos graves (Figura 7). No embrião de galinha a remoção da crista neural, antes do início da sua migração, impede a formação dos septos cono-truncais e o sangue vai sair de ambos os ventrículos por um tronco arterioso comum (Kirby & Waldo, 1990, 1995). A ablação parcial da crista neural causa outro tipo de anomalias cardíacas, tais como a dextroposição da aorta, estenose da válvula tricúspida, tronco arterioso comum, hipoplasia do arco aórtico, defeitos septais ventriculares por hipoplasia ou agenesia dos coxins endocárdicos e tetralogia de Fallot (Kirby & Waldo, 1990, 1995).

Outros síndromes, associados com a microdelecção 22q11 (e descritas sob o acrónimo CATCH 22 (cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia and chromosome 22 deletion), tal como o síndrome de DiGeorge e o síndrome velocardiofacial, ou com a deficiência de vitamina A, são mais um exemplo de alterações reconhecidamente associadas a perturbações da crista neural (Wilson

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

anormal do ducto venoso ou do canal arterial (Hogers, 1998; Hogers et al, 1999). Se durante a gestação há uma restrição da passagem de sangue da aurícula direita para a esquerda, a metade esquerda do coração vai estar subdesenvolvida, resultando no síndrome do coração esquerdo hipoplásico; alternativamente, um fluxo interauricular excessivo pode causar um defeito do septo *secundum* por dilatação do forâmen oval, erosão das estruturas septais e perturbação do encerramento normal do septo membranoso ventricular. A constrição ou obstrução dos arcos aórticos, por outro lado, pode originar defeitos membranosos septais ventriculares, enquanto a obstrução experimental do canal aurículo-ventricular pode resultar num coração esquerdo hipoplásico.

Uma outra curiosidade que poderá ter implicações fisiopatológicas é o facto de as células da crista neural com contributo cardíaco terem origem rombomérica e se misturarem extensamente com a crista circunfaríngea, ainda antes de se completar a migração para a formação dos arcos faríngeos (Myagawa-Tomita et al, 1991; Shigetani et al, 1995). O 6º arco faríngeo recebe células da crista neural provenientes dos sómitos de 1 a 3 e partilha a sua composição celular com o sómito 4. Sabe-se ainda que as células da crista neural são comuns ao pescoço, ao coração e às grandes artérias, e participam na formação dos neurónios pós-ganglionares parassimpáticos cardíacos e em torno do ducto venoso (Le Douarin, 1982; Bergwerff et al, 1998).

À medida que o fígado cresce, a circulação umbilical diverge predominantemente através da veia umbilical esquerda, de modo a irrigar preferencialmente o parênquima hepático, e de um canal central que se dirige ao coração (o futuro ducto venoso). Deste modo, durante a 5ª semana de gestação a veia umbilical direita e a porção proximal da veia umbilical esquerda vão sofrer um processo degenerativo, bem como a veia vitelina esquerda. A porção restante da veia umbilical esquerda perde o seu contacto com o corno esquerdo do seio venoso e vai anastomosar-se com os sinusóides hepáticos de forma a criar um novo vaso, designado por ducto venoso (Moore, 1977, Gilbert et al, 1989) (Figura 4b).

Entretanto o sistema de veias cardinais, que se desenvolveu entre a 3ª e 4ª semana, drena a cabeça, pescoço e parede corporal. O sistema subcardinal (posterior) drena as estruturas da parede corporal dorsal (principalmente gónadas e rins). Cerca das 7-8 semanas este sistema sofre remodelação profunda e a drenagem destes órgãos passa a fazer-se para o coração direito pela veia cava inferior. O sistema supracardinal (anterior) resulta numa porção da veia cava inferior, na veia cava superior e sistema ázigos de modo a escoar o sangue da parede corporal, dos membros superiores e da cabeça.

Capítulo 2

Às 8 semanas o ducto venoso está completamente definido e durante a restante gestação, apesar de continuar a crescer em comprimento, mantém o seu formato em funil (Chacko & Reynolds, 1953; Dickson et al, 1957; Severn et al, 1972). O fluxo de sangue através destas anastomoses precoces parece ter um papel decisivo na organogénese das estruturas venosas e na segmentação do fígado humano (Lassau e Bastian, 1983).

O ducto venoso atravessa o fígado fetal a meia distância entre os lobos direito e esquerdo (Figura 8a). Tem a sua origem na porção ventral do seio umbilical e cursa no sentido caudo-cranial, da região ventral para a região dorsal, ligeiramente obliquado para a direita ou esquerda (Barcroft, 1946; Dawes, 1968; Balique et al, 1984; Montenegro et al, 1997). Macroscopicamente comporta-se como a continuação da porção intra-abdominal da veia umbilical (Huisman et al, 1992). Trata-se de uma estrutura sem ramificações, em forma de funil, que apresenta um estreitamento tipo esfinteriano na zona de entrada (Barron, 1942). A sua porção terminal tem uma desembocadura variável, sendo que mais frequentemente desemboca na porção terminal da veia cava inferior (Balique et al, 1984) (Figuras 8a,b).

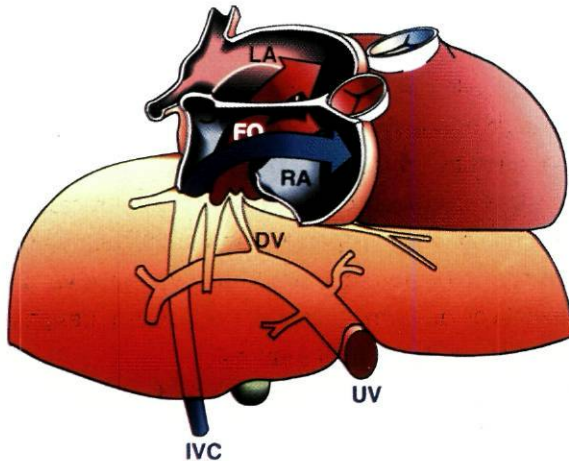


Figura 8a. Representação diagramática do retorno venoso no feto: trajecto esquerdo (via sinistra) do sangue oxigenado (a vermelho) que se inicia na veia umbilical, passa através do ducto venoso e atravessa o compartimento esquerdo da veia cava inferior em direcção à aurícula esquerda, através do forâmen oval; trajecto direito (via dextra) de sangue desoxigenado (a azul) que se inicia na veia cava inferior a nível abdominal e passa através do compartimento direito da veia cava inferior para direccionar o sangue anteriormente para a aurícula direita (fotografia gentilmente cedida por Torvid Kiserud).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

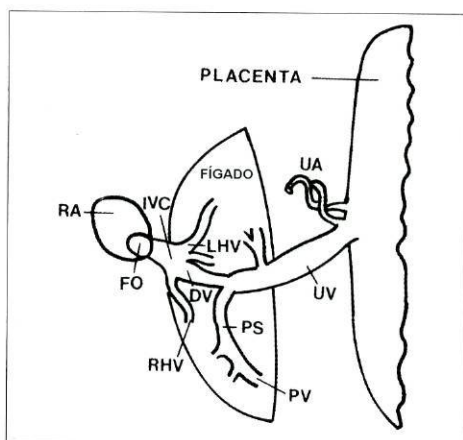


Figura 8b. Representação diagramática do retorno venoso no feto. UA- artéria umbilical; RA- aurícula direita; IVC- veia cava inferior; UV- veia umbilical; FO- forâmen ovale; RHV- veia hepática direita; LHV- veia hepática esquerda; PS- sistema portal; PV- veia porta.

O destino pós-natal do seio venoso é insignificante quando comparado com o seu papel charneira durante o desenvolvimento embrionário e fetal. Esta estrutura acaba por ser incorporada na parede dorsal do coração. A porção proximal da veia vitelina direita persiste como uma conexão hepatocárdica, formando a parte da veia cava inferior que se estende do fígado ao coração (Gilbert, 1989).

A terminação da veia cava inferior ao nível do diafragma é complexa: as veias hepáticas convergem junto com o ducto venoso para a entrada na aurícula direita. De facto, a dilatação da porção terminal da veia cava inferior parece ser uma cavidade afunilada (*vestibulum*) com os orifícios das três veias hepáticas, da veia cava inferior, da veia frênica e do ducto venoso (Huisman et al, 1992). O vestíbulo atravessa o diafragma e continua até à aurícula direita, constituindo a porção torácica da veia cava inferior.

A disposição anômica da membrana do forâmen ovale (*septum primum* móvel) e da *crista dividens* (*septum secundum* rígido) determina a existência de dois trajectos vasculares funcionais (Amoroso et al, 1942; Kiserud et al, 1992) (Figuras 8a e 9). O forâmen ovale tem estrutura elíptica e está situado na porção postero-inferior do septo interauricular fetal. Às 9 semanas de gestação a sua área corresponde à área da veia cava inferior (Patten et al, 1929). A termo, a área deste orifício diminui para 60% da secção transversal da veia cava inferior.

A porção superior do forâmen ovale é formada pela *crista dividens* (designada por *limbus da fossa ovalis* na vida pós-natal). O seu limite anterior está ligado à

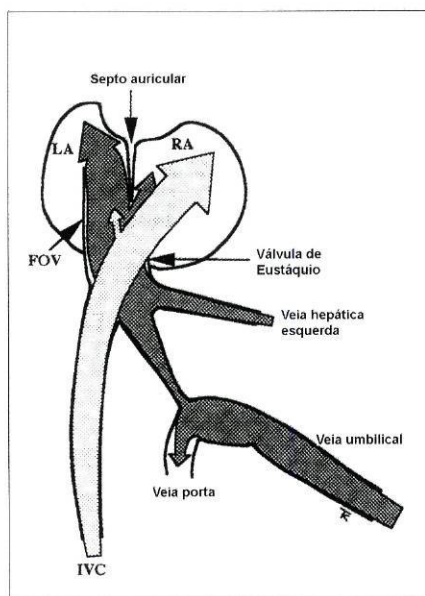


Figura 9. Arquitetura dos três principais vasos que asseguram no feto o retorno venoso para o coração. Funcionalmente 30% do sangue venoso umbilical é acelerado para a aurícula esquerda (AE) através do forâmen oval (via sinistra), enquanto o restante sangue, menos oxigenado, entra no ventrículo direito através da válvula tricúspida, provindo da veia cava inferior (IVC) (via dextra). Esta distribuição é efectuada pela crista dividens e válvula de Eustáquio (adaptado de Kiserud T. *The ductus venosus in the human fetus: an ultrasonographic study of its functional anatomy, normal blood flow velocity and its changes during fetal disease.* Tese, Trondheim, 1994).

direita à válvula de Eustáquio (válvula da veia cava inferior) e à esquerda, ao forâmen oval. A válvula do forâmen oval situa-se em plena aurícula esquerda e oclui o forâmen durante a contracção auricular. Como durante a vida intra-uterina o septo interauricular está ligeiramente deslocado para a aurícula direita, o septo com a sua *crista dividens* situa-se diametralmente oposto ao orifício da veia cava inferior e forma uma unidade interauricular tubular mais ou menos contínua (Barclay et al, 1944; Barron, 1944; Barcroft, 1946; Dawes, 1968; Rudolph, 1985) (Figuras 9 e 10). Assim, esta estrutura funcional tripla, constituída pela veia cava inferior, válvula de Eustáquio e válvula do forâmen oval, forma uma unidade tubular em Y, com um braço longo para a esquerda e um braço curto para a direita.

Foi documentada uma variante anatómica em que o ducto venoso termina na veia hepática esquerda (Balique et al, 1984) e uma outra em que este desemboca nas veias pulmonares (Duff et al, 1977; Rammos et al, 1990). Há também referência na literatura a uma fístula arterio-venosa entre o ducto venoso e a artéria mamária

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

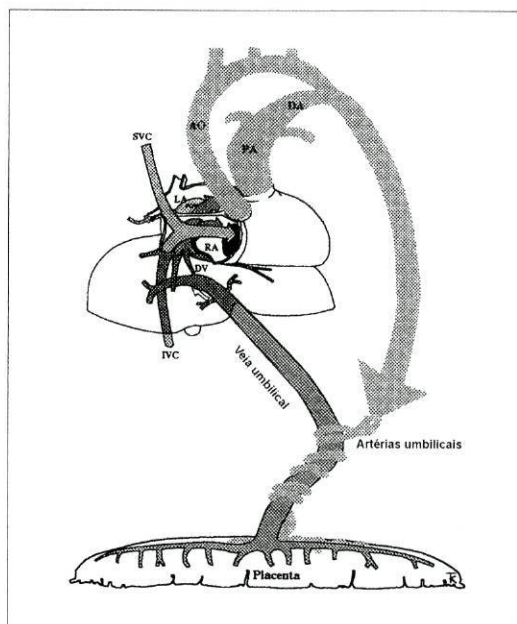


Figura 10. A circulação fetal é regulada por três estruturas redistribuidoras de sangue: o forâmen oval (FO), canal arterial (CA) e ducto venoso (DV) (adaptado de Kiserud T. *The ductus venosus in the human fetus: an ultrasonographic study of its functional anatomy, normal blood flow velocity and its changes during fetal disease.* Tese, Trondheim, 1994).

interna (Stanford et al, 1970). Finalmente, há vários exemplos de agenesia do ducto venoso, alguns deles complicados de hipertensão portal neonatal e ascite (Paltauf, 1888; MacMahon, 1960; Blanc, 1960; Leonidas & Fellows, 1976).

De facto, a ausência de ducto venoso em algumas espécies condiciona a dedução de que o ducto venoso é filogeneticamente indispensável. A título de exemplo, o feto maduro de porco não possui um ducto venoso bem definido, mas dispõe de vários canais de baixa resistência, com mais de 100 μm de diâmetro, que fazem a conexão directa entre a veia umbilical e a veia cava inferior, comportando-se funcionalmente como um ducto (Barnes et al, 1979; Silver et al, 1988).

De forma surpreendente, a oclusão prolongada do ducto venoso no feto maduro de cordeiro apenas evidenciou um aumento da perfusão sanguínea na porção esquerda do fígado, sem que se tenha acompanhado de alterações da hemodinâmica cardíaca ou da saturação em oxigénio na artéria carótida ou aorta descendente (Amoroso et al, 1942; Rudolph et al, 1991). De qualquer forma a importância funcional do ducto venoso em fases mais precoces da gravidez e em condições de hipoxémia não está ainda devidamente esclarecida.

Capítulo 2

2.2.2. Aspectos fisiológicos da circulação venosa

A anatomia atrás descrita reflecte o arranjo hemodinâmico do retorno venoso da placenta e da metade inferior do corpo fetal em direcção ao coração. Já em 1774 Sabatier sugerira que o sangue proveniente da veia cava inferior era totalmente drenado na aurícula esquerda sem passagem intermédia pela aurícula direita (conceito que viria a ser revisto por Dawes em 1982). Wolff e Kilian tentaram alterar este conceito, sugerindo que cerca de 2/3 do sangue transportado pela veia cava inferior eram drenados para a aurícula esquerda, enquanto 1/3 entrava na aurícula direita (conceito revisto por Barcroft em 1946). Como consequência desta teoria haveria uma distribuição desigual do sangue oxigenado de proveniência placentária ao coração direito e esquerdo, privilegiando a circulação coronária e carotídea, o que veio a ser confirmado nas experiências pioneiras de Huggett no feto de cordeiro. A diferença observada na saturação em oxigénio entre a artéria carótida e a aorta descendente não era significativa (cerca de 10%), mas acentuava-se no caso de hipóxia, constrição da aorta, constrição da veia umbilical ou hemorragia. Assim estes achados forneceram suporte inequívoco do sentido prioritário do sangue que atravessa o forâmen oval.

A técnica angiográfica foi introduzida nos anos 30, e permitiu um conhecimento mais fidedigno da circulação fetal. A sua aplicação a fetos de cordeiro e a fetos humanos pré-viáveis veio demonstrar que o sangue proveniente da veia cava inferior se divide num ramo esquerdo (*via sinistra*) e direito (*via dextra*), separados pela *crista dividens* do septo auricular (Franklin et al, 1940; Barclay et al, 1942a, 1944; Barcroft, 1946; Lind & Wegelius, 1949). Estes resultados foram confirmados pela técnica das microesferas marcadas com isótopos radioactivos, usada em fetos animais cronicamente instrumentados, que possibilitou também o cálculo da fracção de sangue transportada através do ducto venoso (Rudolph & Heymann, 1967).

Estes estudos permitiram compreender melhor o retorno venoso no feto humano. Assim, o sangue transportado através da veia cava inferior é dirigido entre as aurículas numa extensão formada pela válvula de Eustáquio e pela válvula do forâmen oval, e dividido pela *crista dividens* num jacto esquerdo e direito. A porção abdominal da veia cava inferior contém sangue com a menor saturação de oxigénio conhecida no corpo fetal. À medida que a veia cava inferior se aproxima do coração, angula anteriormente para dirigir a "coluna direita" de sangue preferencialmente para aurícula direita (*via dextra*). O sangue umbilical oxigenado que entra através do ducto venoso é acelerado pelo estreitamento "esfincteriano" ductal em direcção ao

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

compartimento esquerdo da veia cava inferior. Estudos levados a cabo em fetos de carneiro sugerem que o ducto venoso entra na porção esquerda da veia cava inferior e não na sua porção direita (Rudolph, 1985). Assim, sangue ricamente oxigenado distende a válvula do forámen ovale e é directamente ejectado na aurícula esquerda (*via sinistra*) (Figuras 8a e 9).

É provável que em condições normais a saturação em oxigénio do sangue que passa através do forámen ovale seja excessiva. Esse sangue oxigenado redundante é distribuído à aurícula direita e parece ser responsável pelo alto conteúdo em oxigénio observado no feto normal. Nas situações de hipóxia e hipovolemia a diferença em oxigénio entre o coração direito e esquerdo acentua-se.

A *via sinistra* é considerada o trajecto preferencial do sangue umbilical de modo a assegurar a distribuição de sangue com uma saturação otimizada de oxigénio à circulação coronária e ao cérebro (Behrman et al, 1970; Edelstone & Rudolph, 1979; Edelstone et al, 1980; Itskovitz et al, 1983, 1987; Paulick et al, 1990a; Meyers et al, 1991; Kiserud et al, 1992). Esta via é ainda mais solicitada em condições de hipóxia e sobrecarga hemodinâmica, isto é, o coração esquerdo parece receber mais sangue em situações de fluxo umbilical comprometido.

O ducto venoso assume um papel crucial neste conceito de fluxo privilegiado através do forámen ovale. Apesar dos primeiros trabalhos apontarem para a existência de um fluxo modesto através do ducto venoso (Franklin et al, 1940; Barclay et al, 1942a, 1944; Barcroft, 1946), estudos posteriores no feto de primatas e de cordeiro sugerem que 50% do retorno venoso umbilical segue o trajecto do ducto venoso (Behrman et al, 1970; Rudolph & Heymann, 1970; Edelstone et al, 1978; Edelstone, 1980). Aplicando o método das microsferas marcadas isotopicamente, Rudolph e colaboradores (1970) demonstraram em fetos humanos pré-viáveis que 55% do sangue umbilical era desviado para o ducto venoso (resultado de valor limitado pela grande discrepância de valores, entre 8 e 92%). Os outros 50% (ou menos) entram na vasculatura hepática, principalmente à esquerda e na porção média. Como o oxigénio extraído durante esta passagem hepática é diminuto, estas porções do fígado asseguram a chegada de sangue bem oxigenado à *via sinistra* para ser distribuído ao coração esquerdo (Bristow et al, 1981; Townsend et al, 1989). Factores como a elevada viscosidade sanguínea, a baixa pressão umbilical e a reduzida secção vascular do fígado fetal constituem condicionantes importantes que desviam o sangue umbilical do fígado para o ducto venoso (Kiserud et al, 1997). Dados muito recentes de Kiserud e colaboradores (1999) apontam, no entanto, para valores de sangue umbilical desviado para o ducto venoso no feto humano muito inferiores (20-30%) aos descritos nos modelos animais (50%) (Kiserud et al, 1999 a,b).

Capítulo 2

Nos casos de comprometimento do retorno venoso na veia umbilical, a vasculatura hepática parece ser a responsável pela redistribuição sanguínea à custa de um aumento de resistência vascular, divergindo o sangue preferencialmente para o ducto venoso (Edelstone & Rudolph, 1979; Edelstone, 1980; Itskovitz et al, 1983, 1987; Rudolph, 1985; Paulick et al, 1990a; Meyers et al, 1991). Assim, verificou-se que uma diminuição de 25-50% do sangue umbilical, como consequência da clampagem parcial da aorta descendente, não alterou o fluxo portal venoso ou arterial hepático nem o fluxo no ducto venoso (Edelstone et al, 1990a). Já uma redução de 50% no retorno do sangue umbilical, por compressão parcial do cordão, aumentou a fracção de sangue transportada pelo ducto venoso de 44 para 72% (Itskovitz et al, 1987).

Resumindo, a circulação fetal é regulada por três estruturas redistribuidoras de sangue: o forâmen oval e o canal arterial fazem o curto-circuito da circulação pulmonar inoperante, de forma a assegurar uma distribuição rápida e eficaz de sangue bem oxigenado ao cérebro e ao coração fetal (van Eyck, 1990), enquanto o ducto venoso actua como uma via alternativa, à microcirculação hepática, de sangue umbilical bem oxigenado (Figura 10).

No feto de termo e no recém-nascido humano, o ducto venoso tem aproximadamente 2 cm e o seu comprimento é uma função linear da idade gestacional (Chacko & Reynolds, 1953; Meyer & Lind, 1965). Este vaso conecta directamente o seio umbilical e a veia cava inferior. O seu diâmetro é ligeiramente inferior ao da veia cava inferior e cerca de metade junto da sua origem no seio umbilical. Neste ponto, o ducto venoso apresenta o seu menor diâmetro e representa a região ductal alvo do maior número de investigações, pela existência não esclarecida mas aventada de um esfíncter muscular (Chacko & Reynolds, 1953; Meyer & Lind, 1966). Verifica-se a nível histológico um espessamento ao nível da junção umbilico-portal, consistindo em fibras musculares lisas em disposição oblíqua, circular e longitudinal, mescladas com tecido elástico. A paucidade de fibras musculares nesta região é pouco sugestiva de se tratar realmente de uma estrutura com função esfíncteriana (Meyer & Lind, 1965; Lind, 1977); o seu papel parece manifestar-se só no período pós-natal, altura em que é indispensável ao encerramento do ducto venoso (Meyer & Lind, 1965; Salzer, 1970; Ferraz de Carvalho & Rodrigues, 1975).

Elementos musculares e nervosos foram identificados nesta região estreitada do ducto venoso (Barclay et al, 1942b, 1944; Barron, 1942, 1944; Chacko & Reynolds, 1953; Pearson & Sauter, 1969, 1971; Oliveira et al, 1979). Foi também demonstrada, com base em evidência histoquímica, a existência de actividade adrenérgica α e

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

β e colinérgica na junção do seio umbilical e do ducto venoso no feto humano (Gennser et al, 1967; Ehinger et al, 1968; Coceani et al, 1984). No entanto, a ministração de agentes colinérgicos ou adrenérgicos na circulação fetal desencadeou respostas hemodinâmicas complexas e de difícil interpretação ao nível do ducto venoso (Dawes & Mott, 1959; Dawes, 1968; Zink & van Petten, 1980a,b; Paulick et al, 1991). A ministração de fentolamina não alterou o fluxo umbilical nem ductal (Edelstone et al, 1980). Com a atropina apenas se verificou um aumento mínimo do fluxo umbilical, mantendo-se inalterado o fluxo no ducto venoso (Edelstone et al, 1980). Foi também sugerida acção similar da prostaciclina e do tromboxano ao nível dos elementos contrácteis do ducto por um mecanismo dependente do citocromo P450 de forma a manter a patência do ducto venoso, tal como acontece no canal arterial (Adeagbo et al, 1982; 1984, 1989; Morin 1987; Coceani & Olley, 1988; Paulick et al, 1990b).

O rearranjo da circulação fetal efectua-se imediatamente após o parto. Com os primeiros movimentos respiratórios, os pulmões enchem-se de ar, reduz-se a resistência vascular pulmonar, aumenta a circulação pulmonar e o canal arterial é encerrado (Barclay et al, 1944; Barron, 1944; Barcroft, 1946; Lind & Wegelius, 1954; Dawes, 1968, 1982; Peltonen & Hirvonen, 1965; Lind, 1977; Rudolph, 1985). Após o nascimento, o fluxo venoso umbilical diminui drasticamente, e conseqüentemente, o fluxo no ducto venoso, veias hepáticas medial e esquerda também é reduzido. O ducto venoso acaba por ser obliterado ao fim de três meses (Scammon & Norris, 1918; Oliveira et al, 1979; Zink & van Petten, 1980a). A diminuição de fluxo através do forâmen ovale provoca a aposição da válvula do septo inter-auricular e o seu encerramento (Scammon & Norris, 1918; Patten, 1929; Dawes et al, 1959, 1982).

No caso de recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente ou com cardiopatias com aumento da pressão auricular direita (atrésia da pulmonar com septo interventricular intacto, atrésia da tricúspida, conexões venosas pulmonares anómalas), situações em que a pressão venosa central excede a pressão portal, verificou-se um fluxo reverso no ducto venoso durante a contracção auricular (Fugelseth et al, 1999).

A persistência do ducto venoso é uma situação rara mas com relevo clínico devido à presença de um *shunt* porto-cava (Champetier et al, 1985). A sua persistência relaciona-se com uma função hepática alterada. O seu encerramento cirúrgico, como tentativa de melhorar a perfusão hepática através da veia porta, não tem sido, no entanto, um sucesso, muito provavelmente porque a persistência do ducto venoso parece ser mais um sinal de doença hepática do que uma causa de doença hepática.

Capítulo 2

Referências

- Adegabo ASO, Coceani F, Olley PM. The response of the lamb ductus venosus to prostaglandins and inhibitors of prostaglandin and thromboxane synthesis. *Circ Res* 1982; 51: 580-6
- Adegabo ASO, Bishai I, Lees J, Olley PM, Coceani F. Evidence for a role of prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ in the ductus venosus of the lamb. *Can J Pharmacol* 1984; 63: 1101-5
- Adegabo ASO, Breen CA, Cutz E, Lees JG, Olley PM, Coceani F. Lamb ductus venosus: evidence of a cytochrome P-450 mechanism in its contractile tension. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 252: 875-9
- Amoroso EC, Barclay AE, Franklin KJ, Prichard MML. The bifurcation of the eutherian fetal heart. *J Anat* 1942; 76: 240-7
- Balique JG, Regairaz C, Lemeur P, Espalieu P, Huggonier G, Cuilleret J. Anatomical and experimental study of the ductus venosus. *Anat Clin* 1984; 6: 311-6
- Barclay DM, Franklin KJ, Prichard MML. Further data about the circulation and about the cardiovascular system before and just after birth. *Br J Radiol* 1942a; 15: 249-56
- Barclay DM, Franklin KJ, Prichard MML. The mechanism of closure of the ductus venosus. *Br J Radiol* 1942b; 15: 66-71
- Barclay AE, Franklin KJ, Prichard MML. The fetal circulation and cardiovascular system, and the changes that they undergo at birth. C.C Thomas, Springfield, Illinois 1944
- Barcroft J. *Researches on prenatal life*. Blackwell Scientific Publications Ltd, Oxford 1946
- Barnes RJ, Comline RS, Dobson A, Silver M, Burton GJ, Steven DH. On the presence of a ductus venosus in the fetal pig in late gestation. *J Dev Physiol* 1979; 1: 105-10
- Barron DH. The "sphincter" of the ductus venosus. *Anat Rec* 1942; 82: 389-99
- Barron DH. The changes in the fetal circulation at birth. *Physiol Rev* 1944; 24: 277-95
- Barry A. The development of hepatic vascular structures. *Ann NY Acad Sci* 1963; 111: 105-9
- Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, de Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 956-69
- Bergwerff M, Verberne ME, DeRuiter MC, Poelmann RE, Gittenberger-de-Groot AC. Neural crest cell contribution to the developing circulatory system: implications for vascular morphology? *Cir Res* 1998; 82: 221-31
- Bockman DE, Redmond ME, Kirby ML. Alteration of early vascular development after ablation of cranial neural crest. *Anat Rec* 1989; 225: 209-17
- Bristow J, Rudolph AM, Itskovitz J. A preparation for studying liver blood flow, oxygen consumption, and metabolism in the fetal lamb in utero. *J Dev Physiol* 1981; 3: 255-66
- Broekhuizen MLA, Wladimiroff JW, Tibboel D, Poelmann RE, Wenink ACG, Gittenberger-de-Groot AC. Induction of cardiac anomalies with all-trans retinoic acid in the chick embryo. *Cardiol Young* 1992; 2: 311-7
- Chacko AW, Reynolds SRM. Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus. *Anat Rec* 1953; 115: 151-73
- Champetier J, Yves R, Tomasella T. Functional anatomy of the liver of the human fetus: application to ultrasonography. *Surg Radiol Anat* 1989; 11: 53-62

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Coceani F, Adegabo ASO, Cutz E, Olley PM. Autonomic mechanisms in the ductus venosus of the lamb. *Am J Physiol* 1984; 247: H17-H24
- Coceani F, Olley PM. The control of cardiovascular shunts in the fetal and neonatal period. *Can J Pharmacol* 1988; 66: 1129-34
- Dawes GS, Mott JC. The increase in oxygen consumption of the lamb after birth. *J Physiol* 1959; 146: 295-315
- Dawes GS. *Fetal and Neonatal Physiology*. In: Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago 1968
- Dawes GS. *Physiological changes in the circulation after birth*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society 1982
- DeRuiter MC, Poelmann RE, VanderPlas-de Vries I, Mentink MMT, Gittenberger-de-Groot AC. The development of the myocardium and endocardium in mouse embryos. Fusion of two heart tubes? *Anat Embryol* 1992; 185: 461-73
- Dickson AD. The development of ductus venosus in man and the goat. *J Anat* 1957; 91: 358-68
- Driscoll DA, Goldmuntz E, Emanuel BS. Detection of 22q11 deletions in patients with conotruncal cardiac malformations, Di George, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. In: *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. Clark EB, Markwald RR, Takao A (Eds). Futura Press, Armonk, New York 1995; 569-75
- Duff DF, Nihill MR, McNamara DG. Infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous return. Review of clinical and pathological findings and results of operation in 28 cases. *Br Heart J* 1977; 39: 619-26
- Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol* 1979; 237: H724-H729
- Edelstone DI. Regulation of blood flow through the ductus venosus. *J Dev Physiol* 1980; 2: 219-238
- Ehringer B, Gennser G, Owman C, Persson H, Sjöberg N-O. Histochemical and pharmacological studies on amine mechanisms in the umbilical cord, umbilical vein and ductus venosus of the human fetus. *Acta Physiol Scand* 1968; 72: 15-24
- Ferraz de Carvalho CA, Rodrigues AJ Jr. Beitrag zur funktionellen Anatomie des Ductus Venosus im reifen menschlichen Fetus, mit besonderer Berücksichtigung der Überganges Ductus Venosus-Sinus Umbilicalis. *Anat* 1975; 137: 207-20
- Franklin KJ, Barclay AE, Prichard MML. Some observations on the cardiovascular system in the viable fetal lamb. *J Anat* 1940; 75: 75-87
- Fugelseth D, Kiserud T, Liestol K, Langslet A, Lindemann R. Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F35-F39
- Gennser G, Owman CH, Sjöberg N-O. Histochemical evidence of an aminergic sphincter mechanism in the ductus venosus of the human fetus. In: *Intrauterine dangers of the fetus?* Horsky J, Stembra Z (Eds). Excerpta Medica Foundation 1967
- Gilbert SG. The heart, the veins. In: *Pictorial Human Embriology*. Gilbert SG (Ed), University of Washington Press, Seattle 1989: 60-108
- Gittenberger-de-Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE. Cardiac morphogenesis. In: *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. Clark EB, Markwald RR, Takao A (Eds), Futura Press, Mount Kisco, New York 1995; 157-68
- Hart RC, Ragland WL, Winn KJ, Unger ER. Avian model for 13-cisretinoic acid embriopathy demonstration of neural crest related defects. *Teratology* 1990; 41: 463-72

Capítulo 2

- Hogers B. *The role of blood flow in normal and abnormal heart development.* Tese, Faculdade de Medicina de Leiden, 1998
- Hogers B, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE. *Extra-embryonic venous obstructions lead to cardiovascular malformations and can be embryolethal.* *Cardiov Res* 1999; 41: 87-99
- Huisman TWA, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW. *Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment.* *Pediatr Res* 1992; 32: 338-41
- Icardo JM. *Development of the outflow tract: a study in hearts with situs solitus and situs inversus.* *Ann NY Sci* 1990; 588: 26-41
- Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. *The effect of reducing umbilical blood flow on fetal oxygenation.* *Am J Obstet Gynecol* 1983; 1145: 813-8
- Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. *Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and oxygen delivery.* *Am J Obstet Gynec* 1987; 252: H100-H109
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. *Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 389-96
- Kiserud T, Stratford L, Hanson MA. *Umbilical flow distribution to the liver and ductus venosus: an in vitro investigation of the fluid dynamic mechanisms in the fetal sheep.* *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 86-90
- Kiserud T. *Hemodynamics of the ductus venosus.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999a; 84: 139-47
- Kiserud T, Skulstad SM, Rasmussen S. *Blood flow and degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus.* *Am J Obstet Gynecol* 1999b (no prelo)
- Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. *Neural crest contribute to normal aorticopulmonary septation.* *Science* 1983; 220: 1059-61
- Kirby ML. *Role of extracardiac factors in heart development.* *Experientia* 1988; 44: 944-55
- Kirby ML, Waldo KL. *Role of neural crest in congenital heart disease.* *Circulation* 1990; 82: 332-40
- Kirby ML, Waldo KL. *Neural crest and cardiovascular patterning.* *Cir Res* 1995; 77: 211-5
- Kirby ML, Creazzo TL. *Cardiovascular development: neural crest and new perspectives.* In: *Neural crest and cardiovascular development.* *Cardiol Rev* 1995: 226-35
- Larsen WJ. *Development of the heart.* In: *Human Embryology,* Churchill Livingstone, New York 1993; 131-65
- Lassau JP, Bastian D. *Organogenesis of the venous structures of the human liver: a hemodynamic theory.* *Anat Clin* 1983; 5: 97-102
- Laverriere AC, Macneill C, Muellers C, Poelmann RE, Burch JBE, Evans T. *GATA-4/5/6, a subfamily of three transcription factors transcribed in developing heart and gut.* *J Biol Chem* 1994; 269: 23177-84
- Le Douarin NM. *The Neural Crest.* Cambridge University Press, Cambridge 1982
- Le Lièvre CS, Le Douarin NM. *Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos.* *J Embryol Exp Morphol* 1975; 34: 125-54
- Leonidas JC, Fellows RA. *Congenital absence of the ductus venosus with direct connection between the umbilical vein and distal inferior cava.* *Am J Roentgenol* 1976; 126: 892-5
- Lind J, Wegelius C. *Angiocardiographic studies on the fetal circulation.* *Pediatrics* 1949; 4: 391-400
- Lind J. *Human fetal and neonatal circulation.* *Eur J Cardiol* 1977; 5: 265-81

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- MacMahon HE. The congenital absence of the ductus venosus (case report). *Lab Invest* 1960; 9: 127-31
- Markwald RR. Formation and early morphogenesis of the primary heart tube. In: *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. Clark EB, Markwald RR, Takao A (Eds), Futura Press, Mount Kisco, New York: 1995; 149-55
- McElhinney DB, Anderson RH. Developmental anomalies of the outflow tracts and aortic arch: towards an understanding of the role of deletions within the 22nd chromosome. *Cardiol Young* 1999; 9: 451-7
- Mendelsohn C, Lohnes D, Décimo D, Lufkin T, LeMeur M, Chambon P, Mark M. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (II). Multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutant. *Development* 1994; 120: 2749-71
- Meyer WW, Lind J. Über die Struktur und den Verschlussmechanismus des Ductus Venosus. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1965; 67: 71-5
- Meyers RL, Paulick RP, Rudolph CD, Rudolph AM. Cardiovascular responses to acute, severe haemorrhage in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1991; 15: 189-97
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1997; 23 (2): 171-6
- Moore KL. The cardiovascular system. In: *The Developing Human*. Moore KL (Ed). WB Saunders, Philadelphia 1977: 279-83
- Morin FC. Prostaglandin E1 opens the ductus venosus in the newborn lamb. *Pediatr Res* 1987; 21: 225-8
- Myagawa-Tomita S, Waldo K, Tomita H, Kirby ML. Temporo-spatial study of the migration and distribution of cardiac neural crest in quail-chick chimeras. *Am J Anat* 1991; 192: 79-88
- Noden DM. Origins and patterning of avian outflow tract endocardium. *Development* 1991; 111: 867-76
- Noden DM, Poelmann RE, Gittenberger-de-Groot AC. Cell origins and tissue boundaries during outflow tract development. *Trends Cardiovasc Med* 1995; 5: 47-54
- Oliveira MC, Pinto Silva P, Orsi AM, Define RM. Anatomical observations about the closure of the ductus venosus in the dog (*Canis familiaris*). *Anat Anz* 1979; 145: 353-8
- Paltauf R. Ein Fall von Mangel der Ductus Venos Arantii. *Wein Klin Wschr* 1888; 1: 165
- Patten BM, Sommerfield WA, Paff GH. Functional limitations of the foramen ovale in the human fetal heart. *Anat Rec* 1929; 44: 165-78
- Paulick RP, Meyers RL, Rudolph CD. Venous responses to hypoxemia in the fetal lamb. *J Dev Physiol* 1990a; 14: 81-8
- Paulick RP, Meyers RL, Rudolph CD, Rudolph AM. Venous and hepatic vascular responses to indomethacin and prostaglandin E1 in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1990b; 163: 1357-63
- Paulick RP, Meyers RL, Rudolph CD, Rudolph AM. Umbilical and hepatic venous responses to circulating vasoconstrictive hormones in fetal lamb. *Am J Physiol* 1991; 260: H1205-H1213
- Pearson AA, Sauter RW. The innervation of the umbilical vein in human embryos and fetuses. *Am J Anat* 1969; 125: 345-52
- Pearson AA, Sauter RW. Observations on the phrenic nerve and the ductus venosus in human embryos and fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 560-5
- Pexieder T. Cell death in morphogenesis and teratogenesis of the heart. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1975; 51: 1-100

Capítulo 2

- *Pexieder T, Blanc O, Pelouch O, Ostadalová I, Milerová M, Ostadal B. Late fetal development of retinoic acid-induced transposition of great arteries: morphology, physiology and biochemistry. In: Developmental Mechanisms of Heart Disease. Clark EB, Markwald RR, Takao A (Eds), Futura Press, Armonk, New York 1995; 297-307*
- *Philips MT, Kirby MC, Forbes G. Analysis of cranial neural crest distribution in the developing heart using quail-chick chimeras. Cir Res 1987; 60: 27-30*
- *Poelmann RE, Gittenberger-de-Groot AC, Mentink MMT, Bökenkamp R, Hogers B. Development of the cardiac coronary vascular endothelium studied with anti-endothelial antibodies in chicken-quail chimeras. Cir Res 1993; 73: 559-68*
- *Poelmann RE, Mikawa T, Gittenberger-de-Groot AC. Neural crest cells in outflow tract septation of the embryonic chicken heart: differentiation and apoptosis. Dev Dyn 1998; 212: 373-84*
- *Rammos S, Gittenberg-de Groot AC, Oppenheimer-Dekker A. The anomalous pulmonary venous connection: a developmental approach. Int J Cardiol 1990; 29: 285-95*
- *Rudolph AM, Heymann MA. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. Cir Res 1970; 26: 289-99*
- *Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. Cir Res 1985; 57: 811-21*
- *Rudolph CD, Meyers RL, Paulick RP, Rudolph AM. Effects of ductus venosus obstruction on liver and regional blood flows in the fetal lamb. Pediatr Res 1991; 29: 347-52*
- *Sadler TW. In: Langman's Medical Embryology (5th Ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1985*
- *Salzer P. Beitrag zur Kenntnis des Ductus Venosus. Z Anat Entwicklungsgesch 1970; 130: 80-90*
- *Scammon RE, Norris EH. On the time of the postnatal obliteration of the fetal blood-passages (foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus). Anat Rec 1918; 15: 165-80*
- *Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. Am J Anat 1972; 133: 85-108*
- *Shigetani Y, Aizawa S, Kuratani S. Overlapping origins of pharyngeal crest cells on the postotic hindbrain. Dev Growth Differ 1995; 37: 733-46*
- *Silver M, Barnes RJ, Fowden AL, Comline ES. Preferential oxygen supply to the brain and upper body in the fetal pig. Adv Exp Med Biol 1988; 222: 683-7*
- *Stanford W, Fixler DE, Armstrong RG, Lindberg EF, Johnson HH. Congenital arteriovenous fistula between the left internal mammary artery and the ductus venosus. A case report. J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 60: 248-52*
- *Takamura K, Okishima T, Ohdo S, Hayakawa N. Sequential observation of cardiac neural crest cell distribution in the developing heart: effects of transplantation regions. Clark EB, Takao A. (Eds), Futura Press, Mount Kisco, New York 1990; 159-73*
- *Townsend SF, Rudolph CD, Rudolph AM. Changes in ovine hepatic circulation and oxygen consumption at birth. Pediatr Res 1989; 25: 300-4*
- *van Eyck J. The ductus arteriosus. Fetal Med Rev 1990; 2: 207-23*
- *Viragh S, Gittenberger-de-Groot AC, Poelmann RE, Kalman F. Early development of quail heart epicardium and associate vascular and glandular structures. Embryol 1993; 183: 381-93*
- *Vrancken Peeters MPFM, Mentink MMT, Poelmann RE, Gittenberger-de-Groot AC. Cytokeratins as a marker for epicardial formation in the quail embryo. Anat Embryol 1995; 191: 503-8*

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Waldo KL, Kirby ML. Cardiac neural crest contribution to the pulmonary artery and sixth aortic arch artery complex in chick embryos aged 6 to 18 days. *Anat Rec* 1993; 237: 385-99
- Wilson JG, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency: effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat* 1953; 92: 189-217
- Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet* 1969; 2: 871-3
- Yutzey KE, Bader D. Regulation of cardiomyogenic differentiation and diversification. In: *Developmental Mechanisms of Heart Disease*. Clark EB, Markwald RR, Takao A (Eds). Futura Press, Mount Kisco, New York 1995; 41-7
- Zink J, van Petten GR. The effect of norepinephrine on blood flow through the fetal liver and ductus venosus. *Am J Obstet Gynecol* 1980a; 137: 71-7
- Zink J, van Petten GR. Time course of closure of the ductus venosus in the newborn lamb. *Pediatr Res* 1980b; 14: 1-3

Capítulo 2

2.3. Fisiologia da função cardíaca

Na altura em que William Harvey descreveu a circulação sanguínea, o coração passou a ser reconhecido como uma bomba mecânica com papel central no sistema circulatório (Harvey, 1628). O estudo da sístole cardíaca tornou-se o alvo preferencial dos fisiologistas, já que nesta altura a diástole possuía um papel menos relevante por ser considerada um processo passivo. No entanto, no início do século a importância desta fase viria a ser consubstanciada por Henderson (1906) com o seguinte conceito: *"Diastolic relaxation is a vital factor and not merely the passive stretching of a rubber bag."* A tradução deste conceito foi expressa por Meek em 1927 como "tónus miocárdico", que se pode definir como uma contracção parcial sustentada, independente das contracções sistólicas, em que as fibras musculares resistem mais à distensão durante a diástole do que o esperado se consideradas inertes. Esta maior resistência parece explicar-se pelo fenómeno da "contracção restante" que se manteria durante toda a diástole.

Estas ideias foram contrariadas por experiências levadas a cabo no músculo esquelético, em que o relaxamento muscular é descrito como um processo não consumidor de energia (Hill, 1949a,b). No entanto, este conceito viria a ser definitivamente rectificado por Carsten (1964) e Fanburg e colaboradores (1964) que mais uma vez descrevem o relaxamento miocárdio como um processo dependente de energia.

Em cada ciclo cardíaco, o ventrículo é capaz de se contrair, ejectar, relaxar e encher, sendo o seu rendimento condicionado pelos *determinantes da função cardíaca*: pré-carga, pós-carga, contractilidade, frequência cardíaca e diástole ventricular (Figura 11).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

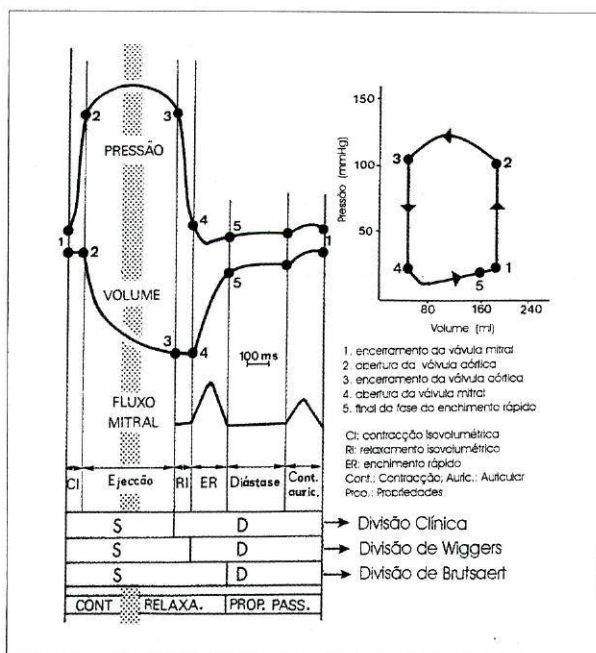


Figura 11. Representação do ciclo cardíaco através de curvas de pressão ventricular esquerda, volume ventricular esquerdo, fluxo mitral e ansa ("loop") pressão-volume. Apresentam-se as divisões do ciclo cardíaco mais correntemente utilizadas na clínica (adaptado de Leite-Moreira A. *Relaxamento miocárdico normal e patológico: estudo experimental no coração in situ*. Tese, Porto, 1997).

1. Pré-carga

No músculo cardíaco isolado, a pré-carga pode definir-se como a *tensão exercida sobre o músculo antes de este se começar a contrair, determinando por isso o seu estiramento passivo*. Quando se aplica esta definição ao coração intacto, a pré-carga traduz-se na tensão telediastólica da parede ventricular condicionada pelos vários determinantes da pré-carga: retorno venoso, volume total de sangue e sua distribuição, enchimento ventricular precoce e actividade auricular.

A relação entre a pré-carga e o estiramento muscular, comumente designada por *tensão passiva-comprimento*, é exponencial. Assim, é fácil compreender a razão pela qual aumentos, até determinado nível, da pré-carga, e consequentemente do comprimento do sarcómero, provocam um aumento da tensão desenvolvida pelo músculo (contrações isométricas) ou do encurtamento muscular (contrações isotónicas). Daí resulta um aumento do volume sistólico em resposta ao aumento do

Capítulo 2

volume telediastólico. Pelo contrário, aumentos da pré-carga acima deste nível provocam um declínio da tensão desenvolvida ou do encurtamento muscular. Este facto traduz-se num mecanismo de segurança preventivo do estiramento muscular excessivo, já que, a partir de determinado momento, um aumento ainda que pequeno do comprimento muscular provoca um grande aumento da tensão passiva do músculo.

No coração intacto a pré-carga ventricular deveria ser, por definição, quantificada pela pressão telediastólica da parede ventricular, a qual está intimamente relacionada com o comprimento das fibras musculares da parede ventricular em repouso. Assim, o cálculo da tensão da parede ventricular implicaria o registo simultâneo da pressão, da espessura da parede e de um ou mais diâmetros ventriculares. Na prática, é por isso comum avaliar a pré-carga a partir da pressão telediastólica ou do volume telediastólico, uma vez que, caso não haja alterações profundas da geometria ventricular, estes índices estão intimamente relacionados com o comprimento telediastólico das fibras musculares da parede ventricular (lei de Laplace: *a tensão da parede de uma cavidade é directamente proporcional ao seu diâmetro interno e à pressão no seu interior e inversamente proporcional à espessura da parede*) e, conseqüentemente, com a pré-carga.

Por outro lado, a lei de Frank-Starling (1914) veio clarificar a influência da pré-carga na função ventricular do coração maduro, definindo-se da seguinte forma: *um aumento do volume ventricular telediastólico provoca um aumento do volume de ejeção ou da pressão isovolumétrica máxima desenvolvida*. Este princípio pode ser ilustrado pelas ansas pressão-volume a vários níveis de pré-carga, juntamente com as respectivas relações pressão-volume telediastólico e telessistólico (Figura 12). Dos ciclos cardíacos representados, três possuem fase de ejeção (ciclos 1, 3 e 5) e três não (ciclos isovolumétricos 2, 4 e 6). O aumento da pré-carga, traduzido por pressões e volumes telediastólicos crescentes, provocou nos ciclos cardíacos 1, 3 e 5 um aumento do volume de ejeção apesar das pressões e volumes telediastólicos se manterem constantes. Nas ansas de pressão-volume, o aumento das pressões e volumes telediastólicos traduz-se por um deslocamento para a direita do seu canto inferior direito, o aumento do volume de ejeção resulta num aumento da largura da ansa, enquanto a manutenção da pressão e volume telessistólicos se traduz pela sobreposição do canto superior esquerdo (c) nos três ciclos cardíacos. Aumentos semelhantes da pré-carga nos ciclos cardíacos isovolumétricos correspondentes provocam um aumento da pressão isovolumétrica desenvolvida.

A importância da pré-carga na regulação da função cardíaca pode ser ilustrada em várias situações:

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

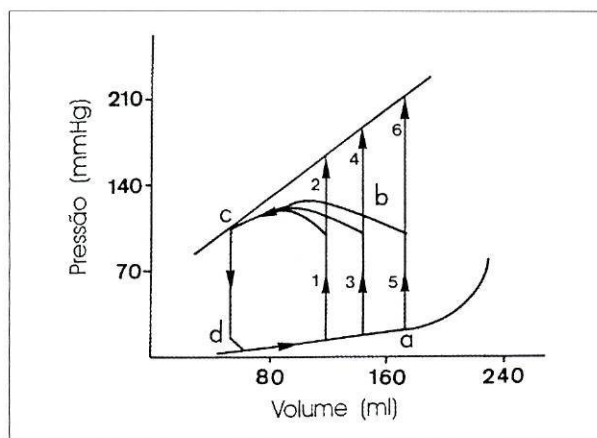


Figura 12. Ansas pressão-volume de seis ciclos cardíacos a diferentes níveis de pré-carga e respectivas relações pressão-volume telediastólico e telessistólico (adaptado de Leite-Moreira A. *Relaxamento miocárdico normal e patológico: estudo experimental no coração in situ*. Tese, Porto, 1997).

- quando existe uma alteração do retorno venoso, a conseqüente variação da pré-carga determina uma alteração da função cardíaca no mesmo ciclo em que ocorre a perturbação. Isto acontece, por exemplo, quando há alteração das resistências vasculares periféricas ou movimentos respiratórios.
- quando existe uma alteração no volume de ejeção de um dos ventrículos, o retorno venoso ao ventrículo contralateral é também alterado no mesmo sentido após alguns ciclos cardíacos.
- a pré-carga, ou seja, o comprimento muscular em repouso, condiciona a função do músculo da parede auricular. Assim, alterações do volume auricular antes da sua contração provocam alterações na sua função no mesmo sentido. Quando o retorno venoso está aumentado, a contração auricular também é mais potente, contribuindo para o aumento da pré-carga ventricular. Este mecanismo é particularmente importante em situações em que o enchimento ventricular está especialmente dependente da contração auricular, nomeadamente quando o tempo de enchimento ventricular inicial está diminuído por aumento da frequência cardíaca.
- em condições patológicas, como por exemplo em casos de bradicardia sustentada ou na presença de insuficiência cardíaca, o enchimento ventricular aumentado pode permitir manter o volume de ejeção a níveis compatíveis com a vida.

Capítulo 2

1.1. Particularidades da pré-carga no feto:

O coração do feto é reconhecidamente mais rígido que o coração do adulto (Friedman, 1968; Romero, 1972), pelo que o seu funcionamento se aproxima do limite máximo da lei de Frank-Starling. Pressões endodiastólicas no feto são equivalentes a pressões endodiastólicas menores no recém-nascido. Do mesmo modo, pequenos aumentos no volume de enchimento vão associar-se a aumentos de maior amplitude na pressão ventricular.

Vários foram os autores que não conseguiram documentar no feto um aumento significativo do débito ventricular direito ou esquerdo em resposta à infusão de volume (Heymann & Rudolph, 1973; Gilbert, 1982; Thornburg & Morton, 1983). A pressão telediastólica nos ventrículos fetais é de cerca de 3-5 mmHg (Thornburg & Morton, 1983). Quando parte do volume sanguíneo é removido, por exemplo, por hemorragia aguda, o débito cardíaco diminui precipitadamente. Tal facto deve-se à rigidez ventricular marcada, que exige pressões relativamente elevadas para assegurar volumes telediastólicos satisfatórios. Ao contrário, uma sobrecarga de volume não se relaciona com um aumento significativo do débito ventricular, que atinge um *plateau* com pressões de 3,5-6 mmHg (Thornburg & Morton, 1983), consubstanciando a limitação significativa da lei de Frank-Starling no feto.

Estas experiências repetidas no miocárdio fetal isolado demonstram que há realmente uma resposta comprometida ao estiramento, seja por imaturidade das unidades contrácteis seja pelo menor número de unidades contrácteis por grama de músculo (Friedman, 1968; Davies, 1975; Nakanishi & Jarmakani, 1984). Outros dois limitantes da lei de Frank-Starling no feto são a existência de uma circulação umbilico-placentária muito complacente, que torna necessária uma sobrecarga de volume muito maior para provocar um mesmo aumento do débito cardíaco, e de um foramen ovale de diâmetro significativo. Este permite que as pressões telediastólicas direita e esquerda aumentem ao mesmo tempo, quando sujeitas a sobrecarga de volume, e que cada ventrículo exerça um efeito compressivo sobre o enchimento do outro (interacção ventricular diastólica).

Resumidamente, o feto está muito limitado na sua capacidade de recrutar o mecanismo de Frank-Starling no sentido de aumentar o débito cardíaco. No entanto, não está ainda estabelecido o comportamento da reserva cardíaca ao longo da gravidez e não parece improvável que o mecanismo de Frank-Starling já se encontre funcionando no 3º trimestre da gravidez. Se esta limitação no início da gravidez é parcialmente causada pela imaturidade e rigidez relativa das fibras miocárdicas, não é menos verdade que os efeitos combinados do ambiente circulatório fetal (*unidade*

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

umbilico-placentária, que funciona como uma esponja e absorve grande parte do excesso do volume circulante, limitando as alterações na pré-carga; *leito vascular*, já bastante dilatado, provocando um aumento da pós-carga quando se faz infusão de volume com o intuito de aumentar a pré-carga; e a *interacção ventricular diastólica*, que limita o enchimento de cada ventrículo à medida que a pressão auricular aumenta simultaneamente) condicionam ainda mais a adaptação ventricular fetal.

2. Contractilidade cardíaca

A contractilidade ou inotropismo corresponde à *capacidade intrínseca das fibras miocárdicas de gerar força*, independente das alterações na pré-carga, pós-carga e frequência de contracção. Esta capacidade intrínseca é potenciada pela disponibilidade do activador do cálcio ou pela sensibilidade do miofilamento ao cálcio. Acresce ainda, que a sensibilidade do miofilamento ao cálcio é potenciada pelo aumento da pré-carga (activação dependente do comprimento) e diminui à medida que o miofilamento se encurta para pós-cargas baixas (desactivação do encurtamento). Assim, a contractilidade é traduzida pela velocidade e capacidade de encurtamento muscular a níveis determinados de pré e pós-carga.

O método ideal de avaliação da contractilidade deve incluir as variáveis força, comprimento, velocidade e tempo, e ser independente da carga. No coração intacto, para um determinado nível de pré e pós-carga, um aumento da contractilidade provoca um aumento do volume e da velocidade de ejeção nos ciclos cardíacos com fase de ejeção, e um aumento da pressão máxima desenvolvida nos ciclos isovolumétricos. Estes efeitos estão ilustrados na figura 13 onde se representam as ansas pressão-volume de 4 ciclos cardíacos, juntamente com as respectivas relações pressão-volume telediastólico e telessistólico.

À semelhança dos outros determinantes da função cardíaca, a contractilidade tem uma grande importância fisiológica, pois permite que a função cardíaca seja rapidamente alterada e adaptada às necessidades do momento do organismo (alterações hemodinâmicas e metabólicas, patologia endócrina, insuficiência cardíaca, resposta a fármacos, entre outros).

Esta contractilidade sofre um processo maturativo ao longo da vida intra-uterina e nas primeiras três semanas de vida extrauterina (Areias et al, 1992): trata-se inicialmente de um miocárdio muito rígido e pouco versátil nas suas respostas a situações de sobrecarga cardíaca, que evolui para um miocárdio cada vez mais distensível e responsivo.

Capítulo 2

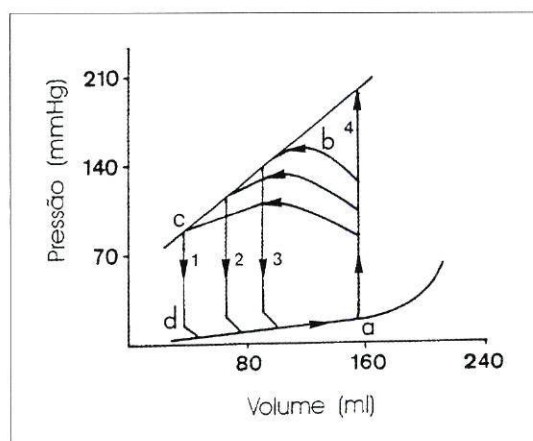


Figura 13. Ansas pressão-volume de quatro ciclos cardíacos a diferentes níveis de pós-carga e respectivas relações pressão-volume telediastólico e telessistólico (adaptado de Leite-Moreira A. *Relaxamento miocárdico normal e patológico: estudo experimental no coração in situ*. Tese, Porto, 1997).

2.1. Particularidades da contractilidade no feto:

Estudos efectuados com tiras isoladas de miocárdio fetal demonstraram que o miocárdio imaturo do feto não gera a mesma força (corrigida para a mesma secção transversa de músculo) quando comparada com aquela gerada pelo miocárdio adulto (Friedman et al, 1968; Nakanishi & Jarmakani, 1984; Reed et al, 1986a). Ao longo dos vários comprimentos musculares da curva de comprimento – tensão verifica-se uma redução na tensão desenvolvida e na velocidade de encurtamento pelo músculo fetal para uma dada carga. De facto, as unidades contrácteis correspondem a 30% da densidade observada no miocárdio adulto (Friedman et al, 1968, 1973). As células miocárdicas são mais finas e menos organizadas, e possuem menor concentração de miofibrilhas por grama de músculo mas maior concentração relativa de células não-musculares (Friedman et al, 1968; Nassar et al, 1987). A miosina V_3 , mais lenta, predomina *in utero*, ocorrendo um aumento pós-natal da representatividade de V_1 , uma miosina mais rápida (Fischer et al, 1998). As cadeias leves de miosina LC_2 vão aumentando ao longo da gravidez (Fischer et al, 1998). A expressão relativa das isoformas de troponina e tropomiosina também se vai alterando ao longo da gravidez, tornando cada vez mais eficaz a tensão ventricular desenvolvida. Finalmente, a actividade da ATP-ase está diminuída nas miofibrilhas fetais, dificultando a interacção entre a miosina e a troponina-tropomiosina (Nakanishi, 1986). O conteúdo em colagéneo, principalmente tipo III (o que confere elasticidade), vai aumentando em relação às proteínas cardíacas ao longo da gestação (Kaufman et al, 1990).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

Acresce, ainda, o facto de a inervação simpática ser imatura, estando a densidade de adrenoreceptores beta marcadamente diminuída e atingindo 75% da densidade do adulto no feto de rato a termo (Chen, 1979). Este aumento pode explicar a grande elevação do débito cardíaco logo após o nascimento.

O retículo sarcoplasmático é outro determinante da força gerada pelo músculo cardíaco, já que representa a principal fonte de cálcio para o miofilamento. No coração imaturo foram evidenciadas "imaturidades" na estrutura e função deste retículo sarcoplasmático: verifica-se uma menor concentração de retículo sarcoplasmático (Friedman, 1968; Maylie, 1982), diminuição do sistema T de invaginação tubular da membrana (Maylie, 1978, 1982; Page & Buecker, 1981; Nassar et al, 1987) e diminuição do aporte de cálcio em vesículas isoladas de retículo sarcoplasmático (Mahony & Jones, 1986; Mahony, 1988).

Resumindo, o coração fetal evidencia uma função ventricular reduzida; no entanto, a contribuição relativa da imaturidade do miócito para a limitação da contractilidade não está bem definida. As causas para esta limitação são múltiplas e incluem a reduzida densidade de adrenoreceptores, a imaturidade estrutural e funcional do retículo sarcoplasmático, e o reduzido número de miofibrilhas funcionantes.

3. Pós-carga

No músculo cardíaco isolado, a pós-carga consiste na *tensão exercida sobre o músculo depois de este se começar a contrair, ou seja, o somatório das cargas contra as quais o músculo tem de se encurtar* (Sonnenblick & Downing, 1963). Quando este conceito é aplicado ao coração intacto, a pós-carga pode ser definida como a tensão exercida sobre as fibras da parede ventricular durante a fase de ejeção.

No coração *in situ*, os componentes periféricos da pós-carga ventricular esquerda incluem as resistências vasculares periféricas, a impedância aórtica, as características físicas da parede vascular arterial, o volume de sangue na aorta e a viscosidade sanguínea (Elzinga & Westerhof, 1973; Milnor, 1975). Entre os factores correspondentes para o ventrículo *direito* incluem-se a resistência vascular pulmonar, a impedância do tronco pulmonar, as características físicas da rede arterial pulmonar, o volume de sangue da artéria pulmonar e a viscosidade sanguínea. Além destes factores periféricos, o diâmetro e a espessura da parede ventricular são, de acordo com a lei de Laplace, também componentes importantes da pós-carga (Stillwell, 1973).

Os seus efeitos na função muscular são ilustrados pela relação tensão activa-

Capítulo 2

comprimento muscular. Assim, um aumento da pós-carga provoca uma diminuição do volume de ejeção e da velocidade de encurtamento muscular. Os efeitos da pós-carga podem representar-se graficamente pelas ansas pressão-volume a vários níveis de pós-carga, juntamente com as respectivas relações pressão-volume telediastólico e telessistólico (Figura 13). É de notar que a pressão e volume telediastólicos, ou seja, a pré-carga, são iguais nos quatro ciclos cardíacos representados, como se pode confirmar na figura pela sobreposição dos cantos inferiores direitos (a) das quatro ansas pressão-volume. O aumento da pós-carga, indicado pelas pressões sistólicas crescentes, provoca uma diminuição do volume de ejeção, traduzido graficamente pela diminuição da largura da ansa pressão-volume. No ciclo cardíaco 4 a resistência à ejeção é de tal forma elevada que o ventrículo não a consegue vencer. Neste caso, obtém-se um ciclo cardíaco isovolumétrico, traduzido por uma ansa pressão-volume cuja largura é zero, ou seja, por um segmento de recta vertical.

Tal como foi dito a propósito da pré-carga, o cálculo da tensão da parede ventricular implica, de acordo com a lei de Laplace, o registo simultâneo da pressão, da espessura da parede e de um ou mais diâmetros ventriculares, o que levanta problemas de ordem prática. Durante a fase de ejeção a tensão da parede ventricular, isto é, a pós-carga, não é constante, uma vez que durante esta fase os diâmetros ventriculares diminuem, a pressão intraventricular varia e a espessura da parede aumenta. A pós-carga é por vezes avaliada pela medição da impedância aórtica; no entanto, a necessidade de registar simultaneamente pressões e fluxos, torna este método de difícil aplicação prática. É, por isso, frequente o uso da pressão ventricular máxima e da resistência vascular periférica para avaliar clinicamente a pós-carga.

Ao contrário da pré-carga, a pós-carga tem efeitos marcados sobre o relaxamento do miocárdio. No ventrículo intacto, uma alteração da pós-carga num determinado sentido, provoca alterações no sentido oposto do volume e da velocidade de ejeção. Por outro lado, a elevação da pós-carga condiciona um prolongamento do tempo de relaxamento muito superior ao observado nas condições de isquemia miocárdica ou hipertrofia miocárdica, que são causas clássicas de disfunção diastólica (Gilbert & Glantz, 1991). Consequente a este abrandamento do relaxamento resulta a elevação das pressões de enchimento ventricular. Sabendo-se que o coração de pacientes com função sistólica gravemente comprometida está a trabalhar quase em condições isovolumétricas, um aumento excessivo da pós-carga resultará num comportamento diastólico deficiente e numa elevação das pressões de enchimento. Tal facto poderá explicar porque é que alguns casos de insuficiência cardíaca congestiva e disfunção diastólica melhoram com a diminuição da pós-carga (Ishizaka et al, 1995).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

Mais recentemente foi demonstrado que o aumento excessivo da pós-carga em corações saudáveis condiciona inicialmente uma disfunção diastólica (Leite-Moreira et al, 1998).

Assim, várias são as situações em que a importância da pós-carga na regulação da função cardíaca se manifesta:

- na regulação da pressão arterial. Uma variação da pressão arterial provoca uma alteração da pós-carga no mesmo sentido, e conseqüentemente uma alteração de sentido oposto do volume de ejeção e do débito cardíaco. Assim, por exemplo, se a pressão arterial aumentar, o aumento da pós-carga determina uma diminuição do volume de ejeção e tende a fazer regressar a pressão arterial ao seu valor inicial.
- na resposta ventricular a um aumento da pós-carga, de que são exemplo no feto as situações de fluxo ausente ou invertido na artéria umbilical na telediástole. Quando a pós-carga aumenta subitamente, o volume de ejeção diminui imediatamente. Há, contudo, uma recuperação parcial da função cardíaca inicialmente por alterações da contractilidade miocárdica (autorregulação homeométrica), sendo o processo de deterioração hemodinâmica mais tardio e progressivo (Sarnoff et al, 1960; Pawlusch et al, 1989; Klautz et al, 1995).
- no equilíbrio de débitos entre os dois ventrículos. Quando o volume do ventrículo esquerdo diminui, o sangue vai acumular-se a montante desse ventrículo, levando a um aumento da pós-carga, e a uma conseqüente diminuição inicial do volume de ejeção do ventrículo contralateral; quando o volume do ventrículo direito aumenta, o enchimento ventricular esquerdo fica limitado pelo abaulamento septal, contribuindo, portanto, para o menor enchimento do ventrículo esquerdo.

3.1. Particularidades da pós-carga no feto:

No primeiro trimestre da gravidez a pós-carga, sujeita às altas resistências placentárias, encontra-se caracteristicamente elevada, o que se traduz por velocidades nulas durante a diástole nas ondas de fluxo dos vasos arteriais até às 12-13 semanas. Depois desta altura o fluxo telediastólico torna-se presente nas artérias fetais, devido à diminuição dos índices de resistência vascular (Montenegro et al, 1991; Montenegro, 1993; Larsen, 1993; Montenegro et al, 1994). A explicação mais

Capítulo 2

plausível será a existência de dois pólos de angiogénese opostos: os capilares vilositários/vilosidades e as ramificações progressivas das artérias cotiledonares, que ao estabelecerem uma conexão definitiva cerca das 11-13 semanas, provocam uma queda das resistências placentárias (vilositárias) (Montenegro et al, 1991; Montenegro, 1993; Larsen, 1993; Montenegro et al, 1994).

Não havendo contacto directo entre as circulações fetal e materna na placentação hemocorial humana, poder-se-à remotamente pensar que o aumento de pressão na câmara intervlosa poderá condicionar uma compressão, e até colapso, dos capilares vilositários, influenciando assim a pós-carga (Assali et al, 1965).

O comportamento hemodinâmico do lado materno foi explanado, entre outros, por um grupo de investigadores belgas há cerca de dez anos. Neste estudo foram combinados os achados macroscópicos e histológicos em peças de histerectomia, realizadas em mulheres grávidas, com os resultados de exames ecográficos transvaginais realizados no primeiro trimestre da gestação (Hustin & Schaaps, 1987; Hustin et al, 1988). Verificaram, então, que a maioria dos vasos utero-placentários (artérias espiraladas) estavam obliterados total ou parcialmente por êmbolos trofoblásticos, impedindo a entrada contínua de sangue materno no espaço intervlosa. A deslocação posterior destes êmbolos viria a tornar possível o fluxo contínuo da mãe para a placenta cerca das 12-13 semanas (Montenegro et al, 1999) (dados em publicação).

Por outro lado, os ventrículos fetais são particularmente "sensíveis" a alterações da pós-carga, de que resulta uma diminuição marcada do débito cardíaco para pequenos aumentos da pós-carga, enquanto o débito cardíaco não aumenta significativamente com a redução da mesma pós-carga. Esta disfunção da resposta ao aumento da pós-carga é designada por "afterload mismatch". O ventrículo direito parece ser o mais sensível a variações da pós-carga. Thornburg e Morton (1983) geraram curvas de pós-carga/débito cardíaco (durante bloqueio simpático e parassimpático) em repouso, durante a infusão de fenilefrina ou de nitroprussiato de sódio. Estes autores demonstraram uma depressão marcada da curva quando a pós-carga estava aumentada com a fenilefrina, enquanto a diminuição da pós-carga induzida pelo nitroprussiato de sódio teve apenas um efeito modesto na elevação da curva.

Em resumo, pequenas alterações da pós-carga no feto causam efeitos deletérios importantes se a pré-carga e a contractilidade não estiverem maximizadas para esse nível de pós-carga.

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

4. Frequência cardíaca

No coração maduro, as alterações na frequência cardíaca não causam alterações significativas no débito cardíaco. Tal facto deve-se à actuação da lei de Frank-Starling que assegura que frequências cardíacas mais baixas estejam associadas com maiores débitos cardíacos, como resultado do prolongamento da diástole e do aumento do volume telediastólico. Para frequências cardíacas mais elevadas pode haver um ligeiro aumento do débito cardíaco devido ao aumento da contractilidade miocárdica. No entanto, apesar dos seus efeitos modestos na contractilidade ventricular, a frequência cardíaca é um determinante importante da função cardíaca, devido aos seus efeitos no débito cardíaco (*débito cardíaco = volume de ejeção * frequência cardíaca*). Desta fórmula podemos concluir que o efeito da frequência cardíaca no débito cardíaco depende do volume de ejeção. À medida que a frequência cardíaca aumenta, o tempo de enchimento ventricular diminui e a contractilidade aumenta ligeiramente. Caso a fase de enchimento rápido seja afectada, o enchimento ventricular vai tornar-se cada vez mais dependente da contracção auricular (Nolan et al, 1969). Os efeitos da frequência cardíaca vão depender assim da importância relativa dos vários factores que afectam o volume de ejeção.

Os principais determinantes da frequência cardíaca são a automaticidade intrínseca do nó sinusal e a actividade do sistema nervoso autónomo. A automaticidade intrínseca do nó sinusal pode ser alterada por vários factores, tais como a temperatura e o metabolismo. A febre e o hipertiroidismo aumentam a frequência cardíaca (efeito cronotrópico positivo), enquanto a hipotermia e o hipotiroidismo a diminuem (efeito cronotrópico negativo). Relativamente ao sistema nervoso autónomo, o sistema nervoso simpático tem um efeito cronotrópico positivo, enquanto o sistema nervoso parassimpático tem um efeito cronotrópico negativo.

4.1. Particularidades da frequência cardíaca no feto:

O sistema cardiovascular é o primeiro sistema a entrar em funcionamento no embrião (Moore, 1982). Ao 22º-23º dia pós-fertilização, o tubo cardíaco embrionário começa a mover-se. Assim, antes dos 22 dias pós-concepção é impossível a detecção de actividade cardíaca por ecografia e só a partir das 6 semanas é que o fluxo sanguíneo se torna unidireccional e as contracções cardíacas coordenadas.

A frequência cardíaca de fetos imaturos tende a ser similar entre os vários mamíferos, independentemente das variações em tamanho (Meier et al, 1983). Este

Capítulo 2

facto contrasta de forma curiosa com a relação inversa existente entre a frequência cardíaca e o peso do mamífero adulto (Gunther, 1975). Como consequência da independência entre a frequência cardíaca fetal e o peso fetal, à medida que a gestação progride, a progressão da frequência cardíaca fetal faz-se em direcções opostas nos pequenos e grandes mamíferos. Assim a frequência cardíaca fetal nos ovinos e bovinos vai diminuindo. A explicação provável para este achado é que a produção de um recém-nascido de grande tamanho envolve um maior esqueleto e maior massa corporal, que requer menor quantidade de oxigénio por unidade de peso do que as vísceras, e portanto, menor frequência cardíaca.

A frequência cardíaca embrionária é o parâmetro funcional mais precoce susceptível de medição na vida intra-uterina. A primeira referência do registo da actividade cardíaca fetal por ultrassons no 1º trimestre remonta a 1972 (Robinson, 1972). No ano seguinte este autor apresentou medições de frequência cardíaca por Doppler pulsado avaliada entre os 44 dias pós-concepção e as 15 semanas, verificando-se um aumento médio de 123 batimentos por minuto (bpm) aos 45 dias para 177 bpm às 10 semanas e uma descida para valores médios de 147 bpm às 15 semanas (Robinson & Shaw-Dunn, 1973). Estes resultados foram confirmados, já com a utilização do modo M, medindo a frequência cardíaca embrionária a partir dos dias 26-32 pós-concepção (comprimento embrionário > 2 mm) com valores entre os 80-82 bpm. O valor máximo da frequência cardíaca embrionária é atingido aos 63 dias após o 1º dia do último período menstrual (estadio 20 da classificação de Carnegie, isto é, comprimento embrionário de 22 mm), coincidindo com a altura em que o desenvolvimento morfológico do coração embrionário está completo (Quadro 3) (Wisser & Discher, 1994). A partir deste momento, a frequência cardíaca diminui para valores entre 140-150 bpm, como resultado da adaptação funcional da circulação embrionária às necessidades do crescimento do embrião (Figura 14).

A combinação do desenvolvimento da circulação coronária, do aumento do número de "gap junctions" intercelulares, da imaturidade do nó sinoauricular e de uma actividade intrínseca auricular ainda muito lenta (Shenker et al, 1986), determina um aumento da frequência cardíaca embrionária entre as 6-10 semanas (Anderson & Taylor, 1972; Hertzberg, 1988; Veenstra, 1988, Montenegro et al, 1998). Nesta altura predomina a actividade miogénica intrínseca e as elevadas resistências vasculares (Clark e Hu, 1990). À medida que o sistema neurogénico cardíaco vai sofrendo maturação, a frequência cardíaca diminui. Tal parece dever-se à maturação do sistema parassimpático, à expansão do leito vascular e ao estabelecimento de conexões secundárias entre os vasos coriónicos, vitelinos, umbilicais e embrionários (O'Rahilly & Müller, 1987).

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

Estadio	Dias após a última menstruação	Características anatómicas
10	44 (CE = 2 mm)	Fusão do miocárdio
11	46	Assimetria do tubo cardíaco
12	48	Aparecimento do septo interventricular
13	50	Aparecimento do septum primum
14	53	Formação dos tractos de saída
15	55	Formação do ostium secundum e das válvulas semilunares
17	57	Desaparecimento do ostium primum
20	63 (CE = 22 mm)	Encerramento do septo interventricular membranoso

Quadro 3. Estadiamento da maturação cardíaca segundo a classificação de Carnegie (O'Rahilly & Müller, 1987) (modificada de Teal, 1986); CE- comprimento embrionário.

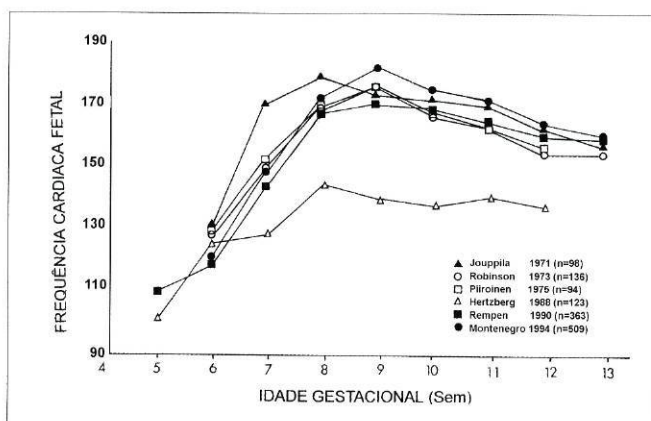


Figura 14. Curvas representativas da evolução da frequência cardíaca embrionária/fetal entre as 5 e 13 semanas de gravidez apresentadas por vários autores. Note-se que o pico máximo da frequência cardíaca fetal se situa entre as 8-9 semanas (adaptado de Rempen A. *Diagnosis of viability in early pregnancy with transvaginal sonography*. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 711-6).

Na prática clínica, antes das 10 semanas, a utilização da frequência cardíaca embrionária tem sido adoptada como elemento antecipatório de perda de vitalidade embrionária ou de abortamento espontâneo no caso da ocorrência de bradicardia (Laboda et al, 1989; Achiron et al, 1991; Merchiers et al, 1991; May & Sturtvant, 1991).

Capítulo 2

A partir das 10 semanas, a inclusão sistemática da medição da frequência cardíaca fetal na rotina ecográfica do 1º trimestre da gravidez, tem vindo a permitir não só melhorar a sensibilidade do rastreio de cromossomopatias pela combinação da idade materna e da translucência da nuca mas também suspeitar da existência de uma cromossomopatia (Hyett et al, 1996a).

Em 21% dos casos de trissomia 21, a frequência cardíaca fetal persistiu acima do percentil 95 para a idade gestacional (Hyett et al, 1996a). Tal facto parece dever-se ao atraso na maturação funcional do sistema parassimpático, com o conseqüente atraso no declínio fisiológico da frequência cardíaca depois das 9 semanas, e à resposta funcional compensatória relativamente à falência cardíaca provavelmente subjacente à translucência da nuca aumentada (Hyett et al, 1996b; Montenegro et al, 1997; Matias et al, 1998). Apesar de tudo, o grau da taquicardia é moderado, já que o coração fetal está praticamente a funcionar no limite máximo da lei de Frank-Starling (Teitel & Rudolph, 1985). As mesmas hipóteses podem ser aventadas para explicar a taquicardia encontrada em associação com o síndrome de Turner e a trissomia 13 (Hyett et al, 1996a; Martinez et al, 1998).

Achados contrastantes foram encontrados na trissomia 18 e na triploidia (Hyett et al, 1996a; Martinez et al, 1998). No caso da trissomia 18 é bem conhecida a restrição de crescimento intra-uterino de início muito precoce, de modo que o atraso esperado na maturação funcional é muito mais grave que o observado na trissomia 21, e a frequência cardíaca será a equivalente a 8 semanas de gestação. No caso da triploidia, a bradicardia pode traduzir um evento pré-terminal relacionado com a elevada taxa de letalidade intra-uterina.

A actuação simultânea dos vários determinantes da função cardíaca condiciona assim um processo complexo que depende ainda da interacção entre os ventrículos através da parede comum interventricular, e da influência dos pulmões e do pericárdio. O pericárdio modula o enchimento ventricular por dois mecanismos distintos: por um lado, pressiona directamente a parede livre do ventrículo, por outro, aumenta a interacção entre as quatro câmaras cardíacas, uma vez que envolve todo o coração e é mais rígido que o miocárdio (Santamore et al, 1990, 1991).

A função cardíaca deve ser, assim, considerada como tendo peculiaridades no período fetal quando comparada com o período pós-natal e a vida adulta, já que depende da anatomia funcional (grau de maturação do miocárdio), da função ventricular em paralelo e da dinâmica cardio-circulatória (existência de forâmen ovale, istmo aórtico, leito umbilico-placentário muito complacente). No feto há comunica-

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

ções centrais entre os dois ventrículos, pelo que não é possível distinguir entre os seus débitos. O ventrículo direito ejecta cerca de 2/3 do débito cardíaco combinado no feto de carneiro. No feto humano, este volume deverá ser ligeiramente inferior, devido à maior fracção de sangue desviada para o cérebro a partir do ventrículo esquerdo.

Finalmente, a capacidade do feto responder com aumento do débito cardíaco em resposta a alterações dos vários determinantes da função cardíaca é limitada, principalmente a função diastólica, pela já existente maximização da lei de Frank-Starling. Assim, os recursos do feto são reconhecidamente limitados, mas do mesmo modo são-no também as suas necessidades (7 ml de O_2 /kg/min no feto versus 18 ml de O_2 /kg/min no recém-nascido). O feto durante a sua vida intra-uterina pode concentrar-se no crescimento e na maturação, sem outras grandes preocupações. No entanto, quando fica exposto a situações de *stress*, passa a poder contar apenas consigo próprio, já que a comunicação com o mundo exterior está coarctada.

Os vários determinantes da função cardíaca foram descritos isoladamente unicamente por questões pedagógicas. Na descrição individual de cada um dos determinantes foram sendo referidas as suas interacções com um ou mais dos restantes factores. Passaremos a enumerar essas interacções, explicando sucintamente cada uma delas:

1. *Interacção pré-carga/pós-carga*: um aumento da pré-carga provoca um aumento da pós-carga pelo aumento dos diâmetros ventriculares (o que condiciona, pela lei de Laplace, um aumento da tensão da parede ventricular antes e depois do ventrículo começar a contrair), e pelo aumento do volume de ejeção que leva a um aumento da pressão arterial. Por outro lado, um aumento da pós-carga provoca um aumento da pré-carga: o aumento da pós-carga induz uma diminuição do volume de ejeção, o que leva a um aumento do volume telediastólico, e consequentemente, da pré-carga.
2. *Interacção pré-carga/inotropismo*: um aumento da pré-carga provoca um aumento da sensibilidade dos miofilamentos para o cálcio, resultando num efeito inotrópico positivo.
3. *Interacção pós-carga/inotropismo*: um aumento da pós-carga provoca um aumento da contractilidade (efeito de Anrep). Este efeito tem sido atribuído à recuperação de isquemia subendocárdica transitória, provocada por um aumento súbito da pressão arterial.

Capítulo 2

4. *Interação frequência cardíaca/inotropismo*: um aumento da frequência cardíaca provoca um aumento da concentração intracelular de cálcio, o que representa um efeito inotrópico positivo. A nível fetal, a cinética do cálcio tem características próprias, já que o retículo sarcoplasmático está imaturo e o aporte do cálcio extracelular se faz através da membrana citoplasmática.
5. *Interação frequência cardíaca/pré-carga*: um aumento da frequência cardíaca provoca uma diminuição do tempo de enchimento ventricular. Este fenómeno pode comprometer o enchimento, e conseqüentemente diminuir a pré-carga quando a frequência cardíaca é muito elevada.

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

*"Diastolic relaxation is a vital factor
and not merely the passive stretching of a rubber bag".*

Henderson, 1906

2.3.1. Pré-carga e diástole

As duas fases do ciclo cardíaco, a sístole e a diástole, foram primeiramente referidas por Herophilus (320-280 A.C), segundo a descrição de Galeno (131-201 D.C) (citado por Brutsaert & Sys, 1989). A sístole consistia na distensão activa do coração e das artérias, enquanto a diástole dizia respeito ao seu retorno passivo à posição inicial. No entanto, a primeira revisão extensa sobre o significado etimológico da palavra diástole e sobre a natureza do enchimento ventricular remonta a este século (Ebstein, 1904).

Da análise de curvas de pressão e de volume ventricular sobrepostas (Figura 11) resultaria a primeira proposta de divisão do ciclo cardíaco em sístole, diástole e diástase (Henderson, 1906). Em 1952 Wiggers apresenta aquela que seria a classificação do ciclo cardíaco aceite por clínicos e fisiologistas durante dezenas de anos, baseada nos seus trabalhos pioneiros de 1921 (Wiggers, 1921 a,b). Segundo a sua teoria, a sístole corresponderia a um período contráctil durante o qual as fibras se contraem desenvolvendo tensão ou encurtando-se até a um máximo não atingido por todas no mesmo momento (Suga, 1974). A diástole iniciar-se-ia no ponto 3, que corresponde ao fim da ejeção ventricular, a que se seguiria um período de relaxamento isovolumétrico, e finalmente a fase de enchimento ventricular. Embora a proposta de Wiggers tenha uma sobreposição quase perfeita com a classificação clínica, correspondendo a diástole ao período entre o encerramento das válvulas semilunares (2º som cardíaco) e auriculo-ventriculares (1º som cardíaco), falta-lhe rigor na definição fisiológica entre o final real da sístole e o início da diástole.

Em 1984 Brutsaert chamou a atenção para a necessidade de redefinição do ciclo cardíaco, afim de resolver a falta de separação clara entre a sístole e a diástole, o que veio vulnerabilizar a classificação anteriormente proposta por Wiggers. Com base nas experiências levadas a cabo no coração isolado e no coração intacto, e nos conceitos do triplo controle do relaxamento pela carga, inactivação e não uniformidade (Brutsaert et al, 1984; Brutsaert, 1989), Brutsaert redefiniu a diástole baseando-se na dependência desta em relação à carga (Brutsaert et al, 1980). Segundo este autor, a contracção e o relaxamento constituiriam duas fases do mesmo fenómeno activo e transitório, a sístole. A diástole passaria a constituir a separação passiva entre duas sístoles (Figura 11).

Capítulo 2

Especificando, a carga actua como determinante da diástole, na segunda metade do período de ejeção ventricular, na fase de relaxamento isovolumétrico e na fase de enchimento rápido. Trata-se, portanto, de redefinir a diástole não com base em fenómenos de bomba (pressões ou volumes), mas numa perspectiva integrada de “músculo-bomba”. Esta nova classificação alarga a definição de sístole para fazer integrar a “contração” (que engloba a fase de contração isovolúmica e a primeira metade da ejeção ventricular) e o “relaxamento” (que engloba a segunda metade da ejeção, o relaxamento isovolumétrico e a fase de enchimento ventricular rápido). A diástole seria assim uma fase passiva, abarcando a diástase e a contração auricular.

Duma perspectiva meramente fisiológica, a classificação recente de Brutsaert elimina as designações polémicas de telessístole ou protodiástole, está baseada numa relação músculo-bomba, e evita as elaborações matemáticas complicadas derivadas das curvas de pressão e volume. Afasta-se, no entanto, da sobreposição com a classificação clínica e torna-se de mais difícil aplicação aos segmentos de diástole definidos pelos novos métodos de estudo clínico, baseados na dinâmica de enchimento ventricular (Labovitz, 1987). Assim, a definição a adoptar ainda hoje se mantém polémica sob o ponto de vista meramente fisiológico (Gillebert et al, 1997).

A definição de diástole deve, numa perspectiva clínica, estar adaptada ao método de estudo utilizado. Inicialmente foram usadas as curvas de pressão/volume (propostas por Otto Frank em 1898), cujo interesse renasceria com um modelo *in vivo* criado por Katz (1955). Neste diagrama, a diástole inicia-se no ponto 3, ponto em que se atinge a elastância máxima, isto é, a pressão ventricular máxima e o volume ventricular mínimo, e que corresponde ao encerramento das válvulas semilunares. Segue-se o período de relaxamento isovolumétrico (3-4), o que significa queda da pressão ventricular sem variação de volume, e seguidamente a fase de enchimento ventricular (4-1) até ao início da nova contração. No ponto 1, e com o encerramento das válvulas auriculo-ventriculares, inicia-se a fase de contração isovolúmica (1-2) e logo a seguir, a fase de ejeção ventricular (2-3). A separação entre sístole e diástole, na perspectiva integrada deste diagrama inspirado pela “função bomba”, é simples e determinada pela relação dinâmica de pressão/volume ou elasticidade. Embora a definição de diástole esteja próxima da definição clínica, o seu uso está circunscrito ao laboratório, já que requer a medição simultânea de volumes e de pressões.

Os métodos recentes de estudo da diástole utilizam o enchimento ventricular que se inicia com a abertura das válvulas auriculo-ventriculares e termina após a

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

contração auricular. Como o enchimento ventricular é condicionado pelo relaxamento, qualquer avaliação da diástole pressupõe que se considere além das três fases hemodinâmicas do enchimento ventricular, o relaxamento isovolumétrico.

- Fase de **relaxamento isovolumétrico**

O relaxamento é um processo complexo, dependente tal como a contractilidade, da utilização de energia e influenciado pela carga, pela inativação e pela não uniformidade regional e temporal da distribuição da pressão (Brutsaert et al, 1984). Este conceito de controlo triplo do relaxamento foi rigorosamente estudado em experiências conduzidas no músculo cardíaco isolado (Brutsaert & Sys, 1989). No coração intacto, o conceito de triplo controlo do relaxamento mantém-se, embora o declínio da pressão isovolumétrica e a fase de enchimento rápido possam ser influenciados também pelo controlo neurohumoral, circulação das coronárias e endotélio endocárdico (Brutsaert, 1989).

O relaxamento isovolumétrico inicia-se com o encerramento das válvulas semilunares e termina com a abertura das válvulas aurículo-ventriculares. Caracteriza-se por uma queda acentuada da pressão ventricular sem alterações concomitantes do volume. A pressão auricular continua a aumentar durante esta fase. Assim, por relaxamento de um ventrículo enquanto bomba muscular, entende-se o conjunto de mecanismos que determinam o regresso à configuração pré-contráctil (Hill, 1949; Brutsaert & Sys, 1989). O relaxamento ventricular inclui assim, a segunda metade da fase de ejeção, a fase de relaxamento isovolumétrico e a parte inicial da fase de enchimento rápido (Brutsaert & Sys, 1989).

No caso do coração intacto, as tensões lineares aplicadas traduzem-se por pressões intracavitárias, a distensão das fibras traduz-se por aumento de volumes ventriculares, e a aplicação de cargas faz-se de forma não pura, mas integrada, coexistindo num mesmo momento cargas de tipo isométrico e de tipo isotónico (auxotonismo).

O efeito da carga (*força externa imposta sobre o músculo cardíaco, que vai ser compensada pela força interna desenvolvida pelo mesmo*) sobre o relaxamento depende do tipo de carga e do momento em que a carga actua: *cargas de contração* actuam no final da diástole e na primeira metade da ejeção ventricular, resultando na diminuição da velocidade de relaxamento (Gaash et al, 1980; Raff & Glantz, 1981); *cargas de relaxamento* actuam na segunda metade da contração, na fase de

Capítulo 2

relaxamento isovolumétrico e na fase de enchimento ventricular rápido (Brutsaert et al, 1984), de forma a acelerar o relaxamento e promover o enchimento. A não uniformidade tem como substrato a não homogeneidade estrutural do miocárdio (Brutsaert & Sys, 1989), determinando assimetrias temporais e espaciais no relaxamento.

Em várias disfunções ventriculares, o relaxamento e a diástole estão comprometidos antes que qualquer alteração da contracção se torne aparente. Estas anomalias foram identificadas em situações tais como a cardiomiopatia hipertrófica (Takenaka et al, 1986a), isquemia miocárdica (Appleton et al, 1988), cardiomiopatia dilatada (Takenaka et al, 1986b) e hipertensão sistémica (Snider et al, 1985). O relaxamento ventricular parece ser a fase do ciclo cardíaco mais sensível em termos energéticos. É esta grande necessidade de fornecimento e dissipação de energia que se verifica durante o relaxamento ventricular que explica o início das disfunções em indivíduos com função sistólica normal. Assim, quando o enchimento ventricular diastólico está afectado, verifica-se um aumento das pressões intracardíacas para um dado volume, com acúmulo de sangue a montante. Tal resulta num padrão de enchimento anormal que se pode traduzir numa diminuição do pico de enchimento, ou num aumento do contributo auricular para o enchimento, ou num prolongamento do tempo de enchimento (Clements et al, 1990; Zile, 1992).

• Fase de **enchimento ventricular**

O enchimento é um processo duplamente dependente de fenómenos activos (relaxamento) e das relações passivas de elasticidade da câmara ventricular (dp/dv) e que se desenrola em duas fases: a fase precoce ou de enchimento rápido, e a fase tardia ou de enchimento lento (contracção auricular), separadas por uma fase de fluxo mínimo ou mesmo nulo, designada por diástase (Choong et al, 1988; Harizi et al, 1988; Nishimura et al, 1989).

A fase de *enchimento precoce*, relacionada com relaxamento isotónico, inicia-se quando a pressão ventricular se torna inferior à pressão auricular, abrindo as válvulas auriculo-ventriculares. É interessante verificar que durante a parte inicial desta fase a pressão no ventrículo diminui apesar do seu volume aumentar. Este facto fica a dever-se ao relaxamento miocárdico ainda em curso e ao recuo elástico (*elastic recoil*) da contracção que o precede, estando na base do fenómeno fisiológico conhecido por "sucção" ventricular (Udelson et al, 1990; Yellin & Nikolic, 1994). A velocidade de fluxo transvalvular é determinada pelas condições de relaxamento e

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

pelo nível de pós-carga, pelo gradiente de pressões auriculo-ventriculares, e na segunda metade do enchimento, pelas condições passivas de distensibilidade ventricular (Ishida et al, 1986; Choong et al, 1988). A pressão auricular atinge o seu mínimo perto do ponto de maior velocidade de enchimento e cruza de novo a pressão ventricular, que do valor protodiastólico mínimo se eleva para o final da fase de enchimento rápido, atingindo o valor de planalto mesodiastólico.

O Doppler pulsado identifica o início do enchimento ventricular com a abertura da válvula auriculo-ventricular correspondente. Durante a fase inicial da diástole, o fluxo sanguíneo acelera até atingir uma velocidade máxima (E) correspondente à pressão mínima intraventricular. Segue-se a fase de desaceleração de fluxo até à linha de base, completando a onda de enchimento rápido. A este período de aceleração e desaceleração do fluxo corresponde a *fase de enchimento diastólico precoce* (Appleton et al, 1988), condicionada pela distensibilidade ventricular e pela pressão auricular (Bessen & Gardin, 1990).

Após esta fase segue-se a *diástase* ou fase de fluxo mínimo que se manifesta principalmente em condições de bradicardia. O fluxo subsistente fica a dever-se à energia cinética criada pelo retorno venoso da circulação sistémica no caso do ventrículo direito, e da circulação pulmonar, no caso do ventrículo esquerdo. Pode, no entanto, acontecer que no extremo das condições de elasticidade da câmara ventricular a pressão telediastólica seja momentaneamente superior à pressão auricular e reverta o fluxo de auriculo-ventricular em ventriculo-auricular.

Durante esta fase o volume ventricular pouco varia, mas a pressão diastólica vai-se elevando levemente, como resultado passivo dos diferentes factores que gem as relações de pressão/volume após a fase de enchimento rápido (Glantz et al, 1978): factores *intrínsecos* ao miocárdio, como a elasticidade tecidual e a perfusão miocárdica; e factores *extrínsecos*, como o nível de pré-carga ou distensão cavitária, a tensão produzida na parede septal pelo ventrículo contralateral (Taylor et al, 1967) e o efeito do pericárdio (Ross et al, 1976; Janicki & Weber, 1980).

Após esta fase, a *contração auricular* reacelera o fluxo transvalvular, condicionado pela contractilidade auricular, pela pré-carga ou distensão auricular, e pela distensibilidade ventricular (Choong et al, 1988). Durante esta fase as pressões auricular e ventricular variam em crescendo e em paralelo, até ao nível da pressão telediastólica ventricular. O fluxo desacelera logo em seguida, à medida que a aurícula se esvazia e se relaxa. Quando o fluxo atinge zero, as válvulas auriculo-ventriculares

Capítulo 2

encerram-se pela contracção ventricular isométrica e pela inversão das pressões na aurícula e no ventrículo (Little et al, 1951). A maior parte do sangue é, em condições normais, bombeada para os ventrículos, uma vez que a inércia provocada pelo retorno venoso se opõe ao movimento retrógrado do sangue para as veias cavas ou pulmonares.

Mais uma vez o Doppler pulsado identifica a aceleração de fluxo até um ponto máximo (A), seguida de uma segunda desaceleração até à linha de base. Esta segunda onda de fluxo transvalvular corresponde à sístole auricular (Appleton et al, 1988).

O relaxamento e o enchimento ventriculares evoluem maturando as suas condições fisiológicas ao longo da gravidez (Huisman et al, 1993) e entre a primeira e terceira semanas de vida pós-natal (Areias et al, 1992), o que se traduz por uma aceleração de velocidade de relaxamento e pela melhoria das condições de distensibilidade ventricular. Verifica-se o aumento da fracção de enchimento tardio, dependente da contracção auricular, diminuição da pós-carga e melhoria do relaxamento com a maturação do miocárdio (Teitel, 1998; Fisher, 1998).

2.3.2. Avaliação da função cardíaca no feto humano

Os conceitos fisiológicos desenvolvidos *in vitro* não têm aplicabilidade directa no estudo da função cardíaca no feto humano, pelo que há necessidade de utilização de métodos indirectos para avaliação dessa mesma função cardíaca. Não sendo possível quantificar a pressão intracavitária no feto humano, as curvas de pressão-volume, provavelmente ideais para o estudo da função cardíaca, são substituídas por métodos de avaliação indirectos, nomeadamente pelo modo M, ecografia bidimensional e ecocardiografia Doppler.

a. Estudo da função sistólica fetal:

A função sistólica do coração fetal pode ser avaliada pela medição ecocardiográfica em modo M da fracção de encurtamento de cada ventrículo e da velocidade média do encurtamento circunferencial das fibras.

A fracção de encurtamento corresponde à medição da capacidade de encurtamento do ventrículo e traduz a variação das dimensões ventriculares entre a

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

telediástole e a telessístole, expressa em percentagem. Estudos efectuados em fetos humanos demonstraram que a fracção de encurtamento ventricular não varia ao longo da gestação, cifrando-se em 32-36% para ambos os ventrículos (DeVore et al, 1984; St. John Sutton et al, 1984).

A velocidade média do encurtamento circunferencial das fibras é a medida da taxa de encurtamento e é calculada dividindo a fracção de encurtamento pelo tempo de ejeção sistólico. A taxa de encurtamento é de $1,30 \pm 0,18$ circ/s para o ventrículo direito e $1,34 \pm 0,21$ circ/s para o ventrículo esquerdo. Estes dois parâmetros ecocardiográficos permitem derivar índices da fase de ejeção que são úteis para aferir a função sistólica do coração fetal (Teitel, 1998).

b. Estudo da função diastólica fetal:

A avaliação Doppler das velocidades de fluxo transtricúspido e transmitral tem sido usada como indicador de enchimento ventricular ou de função diastólica. No coração normal do adulto, o pico de velocidade atingido durante a diástole precoce (pico E) é significativamente superior ao pico atingido durante a diástole tardia (pico A), sendo que a razão A/E é inferior a 1. Estes achados indicam que no coração do adulto a maior parte do enchimento ventricular ocorre no primeiro terço da diástole. Reed e colaboradores (1986 a,b) avaliaram longitudinalmente os registos fluxométricos transvalvulares em 120 fetos entre as 17 e as 42 semanas. Levamos a cabo um estudo longitudinal similar entre as 12 e as 37 semanas de gestação, com avaliação das ondas E e A (transmitral e transtricúspida) em quatro períodos da gravidez: 10-14 semanas, 18-22 semanas, 30-32 semanas e 35-37 semanas (Matias et al, 1996). Embora o pico A excedesse o pico E em ambas as válvulas auriculo-ventriculares ao longo da gestação, a razão A/E mostrou tendência a diminuir com o avançar da idade gestacional (Reed et al, 1986 a,b; Matias et al, 1996). Para a válvula tricúspida, a diminuição da razão A/E parece dever-se a um aumento da velocidade do pico E ao longo da gravidez (de $26,3 \pm 1,0$ para $36,5 \pm 1,7$ cm/s). A velocidade do pico A do fluxo transtricúspido manteve-se inalterado. No caso do fluxo transmitral, a diminuição da razão A/E foi causada pela redução da velocidade do pico A com a idade gestacional (de $45,8 \pm 1,3$ para $34,2 \pm 2,7$ cm/s), tendo-se o pico E mantido inalterável. As velocidades do fluxo transtricúspido excederam sempre as velocidades transmitrais para qualquer idade gestacional.

Este padrão de fluxo nas válvulas auriculo-ventriculares sugere que o enchimento ventricular fetal está condicionado por um relaxamento diastólico ventricular

Capítulo 2

deficiente, consistente com os achados no feto de carneiro (Romero et al, 1972), provavelmente justificado pela imaturidade do miocárdio fetal já acima referida. A contribuição díspar das fases de enchimento precoce e tardio para a diminuição da razão A/E observada nos fetos humanos ao longo da gestação reflecte provavelmente diferenças na função e maturação dos dois ventrículos antes do nascimento (Reed et al, 1986 a,b).

Resumindo, com a disponibilidade das técnicas ecocardiográficas Doppler, muitas das observações realizadas em animais cronicamente instrumentados para o estudo da circulação fetal, puderam ser consubstanciadas por técnicas não invasivas no feto humano. Sabe-se que o coração fetal possui dois ventrículos que ejectam sangue em paralelo. O ventrículo direito parece ser o ventrículo dominante, ejectando a maior proporção do débito cardíaco combinado a juzante na aorta descendente. O ventrículo esquerdo assegura a distribuição de sangue mais ricamente oxigenado para a cabeça, cérebro e membros superiores, mas numa proporção menor. Estes ventrículos são particularmente rígidos devido à paucidade de elementos contrácteis e possuem uma restrição importante da sua capacidade de resposta a situações de esforço cardíaco. Resta quantificar o grau de limitação do mecanismo de Frank-Starling ao longo da gestação para assim compreender os preceitos fisiológicos e fisiopatológicos da circulação fetal.

Referências

- Achiron R, Tadmor O, Mashiach S. Heart rate as a predictor of first trimester spontaneous abortion after ultrasound-proved viability. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 330-3
- Anderson RH, Taylor IM. Development of atrioventricular specialized tissue in human heart. *Br Heart J* 1972; 34: 1205-9
- Appleton CP, Hatle LK, Popp PL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function. New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40
- Areias JC, Scott WA, Meyer R, Goldberg SJ. A serial Doppler echocardiographic study of early diastolic right ventricular events in full term neonates. *Cardiol Young* 1992; 2: 20-4
- Assali NS, Morris JA, Beck R. Cardiovascular haemodynamics in the fetal lamb before and after lung expansion. *Am J Physiol* 1965; 208: 122-8
- Bessen M, Gardin JM. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiol Clinics* 1990; 8: 315-32
- Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation; its role in ventricular function in the mammalian heart. *Cir Res* 1980; 47: 637-52

A circulação fetal. com ênfase no retorno venoso

- Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-95
- Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989; 69: 1228-38
- Brutsaert DL. The endocardium. *Ann Rev Physiol* 1989; 51: 263-73
- Carsten ME. The cardiac calcium pump. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 52: 1456-62
- Chen HM. Ontogeny of mammalian myocardial β -adrenergic receptors. *Eur J Pharmacol* 1979; 58: 255-61
- Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of left ventricular loading and relaxation transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78: 672-83
- Clark EB, Hu N. Hemodynamics of the developing cardiovascular system. In: *Embryonic Origins of Defective Heart Development*. Bockman DE, Kirby ML (Eds), New York Academy of Sciences 1990; 41-7
- Clements IP, Sinak LJ, Gibbons RJ, Brown ML, O'Connor MK. Determination of diastolic function by radionuclide ventriculography. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1007-11
- Davies P. Postnatal developmental changes in the length-tension relationship of cat papillary muscles. *J Physiol* 1975; 253: 95-103
- DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography: IV: M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 981-9
- Elzinga G, Westerhof N. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Cir Res* 1973; 32: 178-86
- Fanburg BR, Finkel RM, Martonosi A. The role of calcium in the mechanism of relaxation of cardiac muscle. *J Biol Chem* 1964; 239: 2298-306
- Fisher DJ. Perinatal maturation of the cardiomyocyte: an integrated view of the molecular basis of the perinatal maturation of cardiac function. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Timothy Bricker J, Fisher DJ, Neish SR (Eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1998: 201-9
- Friedman WF. Sympathetic innervation of the developing rabbit heart. *Cir Res* 1968; 23: 25-31
- Friedman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: *Neonatal Heart Disease*. Friedman WF et al (Eds). Grune & Stratton, New York 1973; 21-49
- Gaash WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donahue RP, Avital B. Myocardial relaxation II: Hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *Am J Physiol* 1980; 239: H1-H6
- Gilbert JC, Glantz SA. Determination of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Cir Res* 1991; 64: 827-50
- Gilbert RD. Effects of afterload and baroreceptors on cardiac function in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1982; 4: 299-306
- Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. The hemodynamic manifestation of normal myocardial relaxation. A framework for experimental and clinical evaluation. *Acta Cardiologica* 1997; 52: 223-46
- Glantz SA, Parmley WW. Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Cir Res* 1978; 42: 171-80
- Gunther B. Dimensional analysis and theory of biological similarity. *Physiol Rev* 1975; 55: 659-99

Capítulo 2

- Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Int Med* 1988; 148: 99-105
- Harvey W. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* 1628 (citado por Yellin & Nikolic, 1994)
- Henderson Y. The volume curve of the ventricles of the mammalian heart and the significance of this curve in respect to the ventricles. *Am J Physiol* 1906; 325-7
- Hertzberg BS, Mahony BS, Bowie JD. First trimester fetal cardiac activity: sonographic documentation of a progressive early rise in heart rate. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 573-5
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of increasing preload on right ventricular output in fetal lambs in utero. *Circulation* 1973; 48 (suppl. 4): 37-45
- Hill AV. The energetics of relaxation in a muscle twitch. *Proc R Soc Lond Biol B Sci* 1949a; 136: 211-9
- Hill AV. Is relaxation an active process? *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1949b; 136: 420-435
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal fetuses at 12-15 weeks' gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 441-51
- Hustin J, Schaaps JP. Echographic and anatomic studies of the materno-trophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 162-8
- Hustin J, Schaaps JP, Lambotte R. Anatomical studies of the utero-placental vascularization in the first trimester of pregnancy. *Troph Res* 1988; 3: 49-60
- Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996a; 239-44
- Hyett JA, Brizot ML, von Kaisenberg C, McKie AT, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996b; 87: 506-10
- Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JL, Yoram C, Frater RWM, Yellin E. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74: 187-96
- Ishizaka S, Asanoi H, Wada O, Kameyama T, Inoue H. Loading sequence plays an important role in enhanced load sensitivity of left ventricular relaxation in conscious dogs with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 3560-7
- Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility and function. *Am J Physiol* 1980; 238: H494-55
- Joupilla P. Ultrasound in the diagnosis of early pregnancy and its complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 15: 3-7
- Katz LN. Analysis of the several factors regulating the performance of the heart. *Physiol Rev* 1955; 35: 90-9
- Kaufman TM, Horton JW, White J, Mahony L. Age-related changes in myocardial relaxation and sarcoplasmic reticulum function. *Am J Physiol* 1990; 259: H309-H316
- Klautz RJ, Teitel DF, Steendijk P, van Bel F, Baan J. Interaction between afterload and contractility in the newborn heart: evidence of homeometric autoregulation in the intact circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1428-35
- Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR. First trimester bradycardia: a sign of impending fetal loss. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 561-3

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Labowitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987; 114: 836-42
- Larsen WJ. Development of the heart. In: *Human Embriology*. Churchill Livingstone, New York 1993; 131-5
- Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Excessive afterload induces afterload dysfunction in healthy hearts. *Heart* 1998; 10 (suppl. I): 109-10
- Mahony L, Jones LR. Developmental changes in cardiac sarcoplasmic reticulum in sheep. *J Biol Chem* 1986; 261: 15257-67
- Mahony L. Maturation of calcium transport in cardiac sarcoloplasmic reticulum. *Pediatr Res* 1988; 24: 639-45
- Martinez JM, Echevarria M, Borrell A, Puerto B, Ojuel J, Fortuny A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 68-71
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Barros H. Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results. *Rev Port Cardiol* 1996; 15 (12): 917-22
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4
- May DA, Sturtvant NV. Embryonal heart rate as a predictor of pregnancy outcome: a prospective analysis. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 591-3
- Maylie JG. Force-frequency relations of the neonatal cat heart. In: *Circulation in the Fetus*. Longo LD, Reneau DD (Eds). Garland, New York 1978; 391-8
- Maylie JG. Excitation-contraction coupling in neonatal and adult myocardium. *Am J Physiol* 1982; 242: H834-40
- Meek WJ. Cardiac tonus. *Physiol Rev* 1927; 259-87
- Merchiers EH, Dhont M, De Suttert PA, Beghin CJ, Vanderkerckhove DA. Predictive value of early embryonic cardiac activity for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 11-4
- Milnor WR. Arterial impedance as ventricular afterload. *Cir Res* 1975; 36: 565-70
- Montenegro N, Carrera JM. Transvaginal color Doppler in the diagnosis of placentation. *Fetal Diagn Ther* 1991; 7: 17-22
- Montenegro N. *Anatomo-fisiologia da circulação feto-placentária: implicações clínicas da fluxometria Doppler*. Tese, Porto, 1993
- Montenegro N, Beires J, Carrera JM. Quantitative and combined colour Doppler and hormonal assessment of first trimester pregnancy. In: *Atlas of Transvaginal Colour Doppler*. Kurjak, A (Ed), Parthenon Publishing, Cranforth Lancs, 1994; 95-104
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 1-4
- Montenegro N, Ramos C, Matias A, Barros H. Variation of embryonic/fetal heart rate at 6-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 1-3
- Moore KL. In: *The Developing Human*. W. B. Saunders, Philadelphia 1982; 298-306
- Nakanishi T, Jarmakani JM. Developmental changes in myocardial mechanical function and subcellular organelles. *Am J Physiol* 1984; 246: H615-H622

Capítulo 2

- Nakanishi T. Developmental changes in contractile protein adenosine 5'-triphosphatase in the rabbit heart. *Cir Res* 1986; 58: 890-8
- Nassar R, Reedy MC, Anderson PAW. Developmental changes in the ultrastructure and sarcomere shortening of the isolated rabbit ventricular myocyte. *Cir Res* 1987; 61: 465-83
- Nishimura RA, Abel M, Hatle LK, Holmes DR, Housmans PR, Ritman EL, Tajik AJ. Significance of Doppler indexes of diastolic filling of the left ventricle: comparison with invasive hemodynamics in a canine model. *Am Heart J* 1989; 118: 1248-58
- Nolan SP, Dixon SH, Fisher RD, Morrow AG. The influence of atrial contraction and mitral valve mechanisms on ventricular filling. A study of instantaneous mitral valve flow in vivo. *Am Heart J* 1969; 77: 784-91
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos. *Carnegie Inst Washington Publ* 1987; 637
- Page E, Buecker JL. Development of dyadic junctional complexes between sarcoplasmic reticulum and plasmalemma in rabbit left ventricular myocardial cells. *Cir Res* 1981; 48: 519-26
- Pawlusch DG, Musch TI, Moore RL. Ca^{2+} -dependent heterometric and homeometric autoregulation in hypertrophied rat heart. *Am J Physiol* 1989; 256: H1139-H1147
- Piironen O. Studies in diagnostic ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 46: 1-6
- Raff GL, Glantz SA. Volume load slows left ventricular isovolumic relaxation rate. *Cir Res* 1981; 48: 813-24
- Reed KL. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986a; 8: 391-8
- Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli AS, Valdes-Cruz LM, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in the human fetuses. *Circulation* 1986b; 73: 41-8
- Rempen A. Diagnosis of viability in early pregnancy with transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 711-6
- Robinson HP. Detection of fetal heart movement in first trimester of pregnancy using pulsed ultrasound. *Br Med J* 1972; 4: 466-9
- Robinson HP, Shaw-Dunn J. Fetal heart rates as determined by sonar in early pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1973; 80: 805-9
- Romero TE, Covell J, Friedman WF. A comparison of pressure-volume relations of the fetal, newborn, and adult heart. *Am J Physiol* 1972; 222: 1285-93
- Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Progress Cardiovasc Dis* 1976; 18: 255-64
- Santamore WP, Li KS, Nakamoto T, Johnston WE. Effects of increased pericardial pressure on the coupling between the ventricles. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 768-76
- Santamore WP, Peterson JT, Johnston WE, Winten-Johansen J. Variable non-linearity in end systolic pressure-volume relationships results from interaction between end diastolic and developed pressure-volume relations. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 36-41
- Sarnoff SJ, Mitchell JH, Gilmore JG, Remensnyder JP. Homeometric autoregulation of the heart. *Cir Res* 1960; 8: 1077-91
- Shenker L, Astle C, Reed K, Anderson C. Embryonic heart rates before the seventh week of pregnancy. *J Reprod Med* 1986; 31: 333-5

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

- Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 921-6
- Sonnenblick EH, Downing E. Afterload as a primary determinant of ventricular performance. *Am J Physiol* 1963; 204: 604-10
- St. John Sutton MG, Gewitz MH, Shah B, Cohen A, Reichek N, Gabbe S, Huff DS. Quantitative assessment of growth and function of the cardiac chambers in the normal human fetus: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation* 1984; 69: 645-55
- Stillwell GK. The law of Laplace: some clinical implications. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 863-71
- Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Cir Res* 1974; 35: 39-47
- Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986a; 7: 1263-71
- Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM. Pulsed Doppler echocardiographic study of left ventricular filling in dilated cardiomyopathy. *Am J Coll Cardiol* 1986b; 58: 143-7
- Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967; 213: 711-20
- Teal SI, Moore GW, Hutchins GM. Development of aortic and mitral valve continuity in the human embryonic heart. *Am J Anat* 1986; 176: 447-60
- Teitel D, Rudolph AM. Perinatal oxygen delivery and cardiac function. *Adv Pediatr* 1985; 32: 321-47
- Teitel DF. Physiological development of the cardiovascular system in the fetus. In: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Timothy Bricker J, Fisher DJ, Neish SR (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1998: 827-36
- Thornburg KL, Morton MJ. Filling and arterial pressures as determinants of right ventricle stroke volume in the sheep fetus. *Am J Physiol* 1983; 244: H656-H666
- Udelson JE, Bacharach SL, Cannon RO, Bonow RO. Minimum left ventricular pressure during beta-adrenergic stimulation in human subjects. Evidence for elastic recoil and "diastolic" suction in the normal heart. *Circulation* 1990; 82: 1174-82
- Veenstra RD, de Haan RL. Cardiac gap junction channel activity in embryonic chick ventricle cells. *Am J Physiol* 1988; 254: H170-H180
- Wiggers CJ. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. *Am J Physiol* 1921a; 56: 415-59
- Wiggers CJ. The present status of cardiodynamic studies on normal and pathological hearts. *Arch Int Med* 1921b; 56: 475-502
- Wiggers CJ. Dynamics of ventricular contraction under abnormal conditions. *Circulation* 1952; 5: 321-30
- Wissler J, Dirchedl P. Embryonic heart rate in dated human embryos. *Early Hum Dev* 1994; 37: 107-15
- Yellin EL, Nikolic SD. Diastolic suction and the dynamics of the left ventricular filling. In: *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Gaash WH, Lewinter MM (Eds) 1994; 25-42
- Zile M. Hemodynamic determinants of echocardiographically-derived indices of left ventricular filling. *Echocardiography* 1992; 9: 289-94

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

A circulação fetal, com ênfase no retorno venoso

3.1. Anatomia e fisiologia do ducto venoso em condições de normalidade

A elaboração deste capítulo foi baseada nos seguintes trabalhos:

- ____ • Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results.
Matias A, Montenegro N, Areias J.C, Barros H.
Revista Portuguesa de Cardiologia 1996; 15 (12): 917-22

- ____ • Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy.
Montenegro N, Matias A, Areias J.C, Barros H.
Ultrasound in Medicine and Biology 1997; 23 (2): 171-6

- ____ • Variation in embryonic/fetal heart rate at 6-13 weeks' gestation.
Montenegro N, Ramos C, Matias A, Barros H.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 11: 274-6

Capítulo 3

Introdução

Enquanto o papel funcional do forâmen oval e do canal arterial está razoavelmente bem definido, a função do ducto venoso permanece pouco clara. Anos de experiências em primatas (Behrman et al, 1970), carneiros (Edelstone et al, 1978; Edelstone, 1980) e fetos humanos não-viáveis (Lind & Wegelius, 1949; Rudolph et al, 1971) veicularam o conceito do ducto venoso como um vaso muito pequeno com uma posição proeminente na circulação fetal. Trata-se de um dos *shunts* que assegura a distribuição de sangue durante a vida intra-uterina, constituindo a única comunicação directa entre o sangue umbilical bem oxigenado e a entrada no coração (Figura 15). É ainda responsável pelo desvio de cerca de metade do volume sanguíneo umbilical directamente para a aurícula esquerda, através do forâmen oval, de modo a assegurar um fluxo de sangue oxigenado preferencial para o cérebro e coração fetal (Peltonen & Hirvonen, 1965; Rudolph, 1983; Kiserud et al, 1992a; Schmidt et al, 1996). Assim, o ducto venoso comporta-se como uma veia *sui generis*, anatómica (possui uma estrutura tipo esfíncteriana) e fisiologicamente (transporta sangue "arterializado") aparentada com uma artéria.



Figura 15. Imagem do retorno venoso obtida com Power Doppler num feto às 13 semanas e respectiva digitalização computadorizada. UV- veia umbilical; DV- ducto venoso; A- aorta. Note-se o estreitamento (em forma de funil) do ducto venoso em relação às outras estruturas vasculares.

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

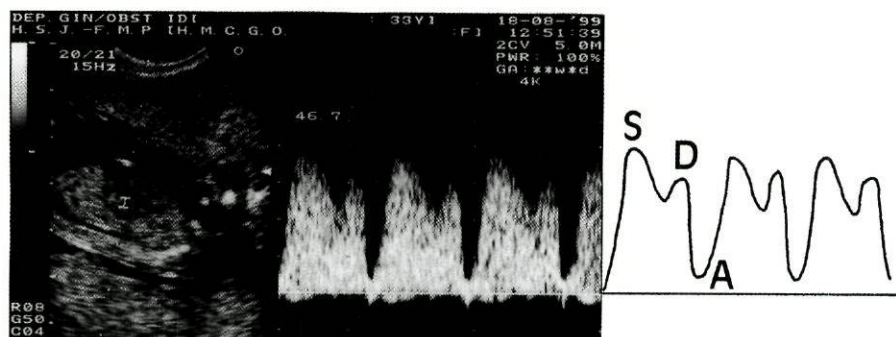


Figura 16. Onda de fluxo obtida por Doppler pulsado no ducto venoso de um feto às 12 semanas, evidenciando um padrão normal, traduzido por uma onda bifásica e pela presença de “onda” A positiva (fluxo anterógrado) durante todo o ciclo cardíaco.

O padrão de velocidade no ducto venoso durante o ciclo cardíaco é sobreponível ao das outras veias pré-cordiais, apresentando, no entanto, duas diferenças importantes: uma velocidade muito elevada (como a velocidade tipicamente observada numa artéria) e um fluxo anterógrado, mesmo durante a contracção auricular. O primeiro componente (onda S) corresponde ao enchimento das aurículas durante a sístole ventricular (Figura 16). Durante esta fase a pressão nas aurículas é baixa por relaxamento das paredes auriculares e pelo movimento descendente do anel das válvulas auriculo-ventriculares, durante a contracção ventricular. O segundo pico da onda de fluxo (onda D) ocorre com o início da diástole e corresponde à fase precoce de enchimento dos ventrículos (Figura 16). Finalmente, no fim da diástole, verifica-se uma redução da velocidade do fluxo (“onda A”) que coincide com a contracção auricular (Figura 16). Este último componente da onda de fluxo do ducto venoso parece ser o mais sensível a alterações hemodinâmicas, traduzindo de forma indirecta uma parte importante da capacidade funcional do coração.

Em situações de patologia fetal, o padrão desta “onda” está alterado, com fluxo diminuído, ausente ou invertido durante a contracção auricular. A primeira referência a esta alteração aparece num artigo de Kiserud e colaboradores (1991), no qual se descreve uma situação de taquicardia supraventricular paroxística às 23 semanas e uma outra, de insuficiência cardíaca congestiva num síndrome de transfusão feto-fetal às 29 semanas. Posteriormente, multiplicaram-se as referências a este padrão fluxométrico anormal no ducto venoso em fetos com defeitos cardíacos congénitos (Kiserud et al, 1993), arritmias (Gembruch et al, 1995), síndrome de transfusão feto-fetal (Hecher et al, 1995) e restrição de crescimento intra-uterino

Capítulo 3

Autores	n	Tipo de estudo	Idade gestacional
Kiserud et al (1992b)	29	Longitudinal	17-40 semanas
Huisman et al (1992a)	48	Transversal	19-22 sem; 2º e 3º T
Huisman et al (1993a)	54	Transversal	11-16 semanas
Huisman et al (1993b)	45	Transversal	12-15 semanas
Hecher et al (1994)	143	Transversal	20-40 semanas
Montenegro et al (1997)	61	Transversal	10-13 semanas

Quadro 4. Revisão da literatura relativa à avaliação da onda de fluxo no ducto venoso em condições de normalidade, considerando o tipo de estudo realizado e o período gestacional avaliado.

(Kiserud et al, 1994a) na segunda metade da gravidez. De salientar ainda o facto de as alterações do padrão da onda no ducto venoso serem aquelas que melhor têm sido relacionadas com os valores de oxigénio e pH umbilical no sangue venoso (Rizzo et al, 1994, 1996).

Com a introdução das sondas transvaginais com Doppler codificado a cores, tornou-se possível a avaliação do retorno venoso desde fases precoces da gravidez, tendo os primeiros resultados, ainda preliminares, sido publicados por Huisman e colaboradores em 1993 (Quadro 4). Podendo esta alteração do padrão de fluxo no ducto venoso ser tradutora de uma função cardíaca deficiente, mesmo em fases precoces da gravidez, e estando apenas definidos valores normais para os vários parâmetros da onda de fluxo neste vaso a partir das 17 semanas de gestação (Kiserud et al, 1991, 1992b; Huisman et al, 1992a), foi nosso objectivo quantificar os valores normais das ondas S, D e A, e respectivo índice de pulsatilidade, obtidas no ducto venoso para cada uma das semanas entre as 10 - 14 semanas de gestação.

Estes resultados foram publicados e passaram a ser usados como referência para esta altura da gravidez, dado que definimos os valores normais para a "onda" A no ducto venoso entre as 10 e 13 semanas. Fizemos ainda uma revisão extensa e crítica de aspectos metodológicos relacionados com o estudo do ducto venoso, de modo a tornar mais fácil e reprodutível a aquisição da onda de fluxo neste vaso no 1º trimestre da gravidez (Montenegro et al, 1997).

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

Material e Métodos

Foram seleccionados 61 fetos da rotina ecográfica do 1º trimestre com perfil fluxométrico obtido no ducto venoso e considerado tecnicamente aceitável. A mediana da idade materna foi de 30 (18-45) anos, e a mediana da idade gestacional calculada pelo comprimento cranio-caudal foi de 12 (10-13) semanas. Todas as grávidas consentiram em participar no estudo e foram consideradas para efeitos estatísticos uma única vez. Em todos os casos os fetos apresentaram um exame ecográfico normal, o que foi posteriormente confirmado ao nascimento. O curso das gravidezes não apresentou intercorrências relevantes.

Neste estudo foi usada uma sonda transvaginal de 5 MHz e um ecógrafo triplex (Aloka SSD 2000, Japão) a operar com índices térmico e mecânico inferiores a 1,0. A onda de fluxo no ducto venoso foi sistematicamente obtida num plano parasagital direito do tronco fetal, logo acima do seio umbilical (ducto proximal), imediatamente antes do início da veia umbilical (ducto distal) e na região intermédia entre o ducto "proximal" e "distal" (Figura 17). Este último registo foi aquele usado para posteriores cálculos de velocidades no ducto venoso, sendo mais fácil confirmar a não-contaminação pela veia umbilical ou veia cava inferior (Figura 18). O plano de exploração utilizou um ângulo sempre inferior a 10º e o volume da amostra não excedeu 1-2 mm. O filtro passa-alto foi fixado a 50 Hz.

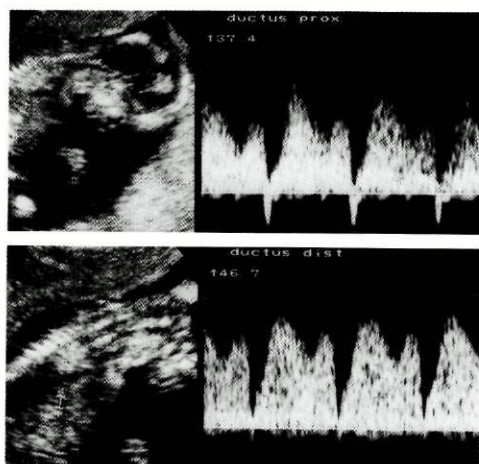


Figura 17. Onda de fluxo obtida no ducto venoso por Doppler pulsado em feto com 12 semanas: volume da amostra colocado demasiado proximal, evidenciando contaminação pelo fluxo da veia cava inferior (figura superior); volume da amostra colocado demasiado distal, evidenciando contaminação pelo fluxo da veia umbilical (figura inferior).

Capítulo 3

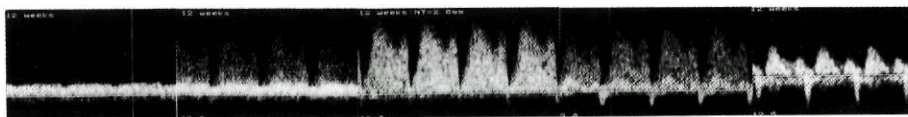


Figura 18. Sequência de contaminação da onda de fluxo no ducto venoso pelo fluxo dos vasos adjacentes (vestíbulo subdiafragmático): da esquerda para a direita, onda de fluxo na veia umbilical (a), onda de fluxo no ducto venoso com sobreposição de fluxo da veia umbilical (b), perfil "puro" de fluxo no ducto venoso (c), onda de fluxo no ducto venoso com sobreposição de fluxo da veia cava inferior (d) e onda de fluxo na veia cava inferior (e).

O tempo total do exame do ducto venoso não excedeu os 5 minutos, tendo a aplicação do feixe de ultrassons sido intermitente. Para cada caso analisado, obtivemos três ondas consecutivas de boa qualidade, de aparência similar e de velocidade máxima. Nestas ondas foram avaliados os seguintes parâmetros fluxométricos:

1. *Pico S*: velocidade anterógrada máxima durante a sístole ventricular (cm/s)
2. *Pico D*: Velocidade anterógrada máxima durante a diástole ventricular precoce (cm/s)
3. "*Onda*" *A*: velocidade anterógrada máxima durante a contracção auricular na diástole tardia (cm/s)
4. *IP*: índice de pulsatilidade
5. Frequência cardíaca fetal

A análise estatística dos resultados baseou-se no estabelecimento de uma regressão linear para cada um dos parâmetros e na correlação entre os vários parâmetros medidos e a frequência cardíaca. Os dados foram expressos em termos de média \pm desvio-padrão.

Resultados

Obtivemos registos tecnicamente aceitáveis e reproduzíveis de ondas de fluxo no ducto venoso em 61 fetos normais, adoptando o plano para-sagital direito (Figuras 19a, b, c). Da mesma forma que em fases mais tardias da gravidez, a onda de fluxo obtida no ducto venoso em fetos entre as 10 e as 13 semanas apresentava um padrão bifásico com um primeiro pico sistólico, um segundo pico diastólico precoce, e um *nadir* consentâneo com a contracção auricular, sistematicamente acima da linha de base. É interessante realçar a passagem abrupta de um padrão não pulsátil, observado na veia umbilical, para um padrão claramente pulsátil no ducto venoso.

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?



Figura 19a. Imagem ultra-sonográfica em modo B de um feto às 13 semanas, onde se evidenciam veia cava inferior (IVC), ducto venoso (DV) e veia umbilical (UV).

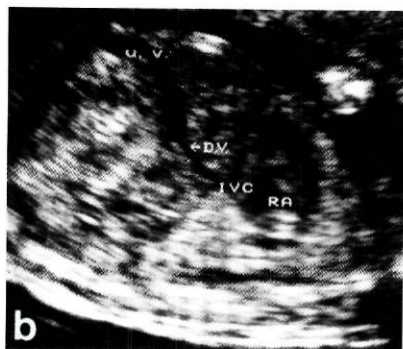


Figura 19b. Imagem em modo B da drenagem venosa para o coração (RA- aurícula direita).

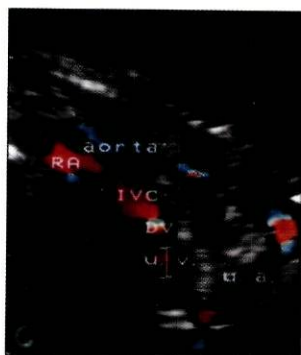


Figura 19c. Imagem do retorno venoso para o coração posto em evidência por Doppler codificado a cores (RA-aurícula direita; UV- veia umbilical; IVC- veia cava inferior; UA- artéria umbilical; DV- ducto venoso).

Capítulo 3

Ao longo da fase final do 1º trimestre da gravidez não observamos uma variação significativa das velocidades sistólica e diastólica máxima, e a razão S/D bem como a velocidade durante a contracção auricular mantiveram-se constantes. A média \pm desvio-padrão do pico S durante este período foi de 24,8 (\pm 10,0) cm/s e do pico D, de 18,8,8 (\pm 8,4) cm/s. A razão S/D manteve-se entre 1,2 e 1,3. Registou-se fluxo anterógrado durante a contracção auricular (telediástole) em todos os casos. O valor médio para a velocidade máxima ("onda A") durante este período foi de 4,5 (\pm 0,9) cm/s. O índice de pulsatilidade também se manteve constante entre as 10-13 semanas (1,3 \pm 0,2) (Quadro 5).

IG	n	Onda S	Onda D	S/D	Onda A	IP	FCF
10	7	23,3 \pm 11,1	17,1 \pm 8,0	1,3 \pm 0,03	5,7 \pm 4,0	1,3 \pm 0,2	164,8 \pm 6,3
11	18	24,5 \pm 10,5	17,8 \pm 9,0	1,3 \pm 0,2	4,9 \pm 3,1	1,3 \pm 0,2	161,1 \pm 6,1
12	24	25,1 \pm 10,5	19,0 \pm 9,2	1,3 \pm 0,09	3,5 \pm 1,4	1,3 \pm 0,1	160,9 \pm 7,4
13	12	23,8 \pm 7,5	19,5 \pm 6,6	1,2 \pm 0,06	4,1 \pm 1,9	1,2 \pm 0,2	158,1 \pm 6,1
Média \pm DP		24,8 \pm 10,0	18,6 \pm 8,4	1,3 \pm 0,09	4,5 \pm 0,9	1,3 \pm 0,2	162,4 \pm 7,8
p		NS	NS	NS	NS	NS	0,02

Quadro 5. Valores de referência normais para a velocidade sistólica (onda S) e diastólica (onda D) máximas (cm/s), razão S/D, índice de pulsatilidade (IP), velocidade máxima durante a contracção auricular ("onda" A) (cm/s) no ducto venoso e frequência cardíaca fetal (FCF) (bpm) fetal às 10, 11, 12 e 13 semanas de gestação; IG = idade gestacional em semanas; p – probabilidade; NS- não significativo; DP- desvio padrão.

Ao contrário da estabilidade verificada para todos estes parâmetros do ducto venoso, a frequência cardíaca fetal diminuiu de 164,8 \pm 6,3 bpm às 10 semanas para 158,1 \pm 7,8 bpm às 13 semanas de gestação. No entanto, não se verificou correlação estatisticamente significativa entre os vários parâmetros fluxométricos do ducto venoso e a frequência cardíaca (Quadro 6).

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

	r
Onda S vs. onda D	0,83 (0,73-0,90)
Onda S vs. onda A	0,46 (0,24-0,64)
Onda D vs. onda A	0,47 (0,25-0,65)
S/D vs. onda A	-0,36 (-0,57-(-0,11))
IP vs. onda A	-0,40 (-0,62-(-0,12))

Quadro 6. Correlação entre os vários parâmetros fluxométricos avaliados no ducto venoso entre as 10 e as 13 semanas de gestação. r - coeficiente de correlação.

Discussão

O ducto venoso é um vaso com estrutura tipo esfínteriana que funciona quase exclusivamente durante a vida intra-uterina como um *shunt* à circulação hepática, entre a veia umbilical e a veia cava inferior. Como se trata de um vaso muito estreito (“estenose fisiológica”), tende a gerar um jacto de sangue acelerado pelo gradiente de pressões existente entre a veia umbilical e a aurícula (cerca de 5 mmHg; pode, no entanto, atingir 22 mmHg durante a inspiração fetal) (Nicolini et al, 1989; Weiner et al, 1989), já que o sangue na veia umbilical tem uma velocidade média de 10-15 cm/s antes de entrar no ducto venoso e sai deste com uma velocidade média de 40-80 cm/s no 3º trimestre da gravidez (Kiserud et al, 1991).

O ducto venoso é habitualmente descrito posicionado no seio do fígado, a meio caminho entre os lobos direito e esquerdo. O seu percurso efectua-se no sentido caudo-cranial, de ventral para dorsal, ligeiramente obliquado para a esquerda ou direita (Huisman et al, 1994). A sua origem situa-se na região ventral do seio umbilical e desemboca na veia cava inferior, junto da entrada na aurícula direita (Figura 19). Atendendo a esta disposição anatómica, o plano para-sagital direito é teoricamente o mais apropriado para explorar o ducto venoso (Figura 18). Na verdade, neste período gestacional nem sempre foi possível obter ondas de fluxo satisfatórias no ducto venoso, a menos que o feto estivesse em posição longitudinal.

Outra limitação da correcta avaliação anatómica e funcional do ducto venoso é o seu tamanho muito diminuto. Se compararmos com estudos realizados no 2º trimestre (Huisman et al, 1993a, b), podemos extrapolar que o comprimento do ducto venoso entre as 10 e 13 semanas não deverá exceder os 3 mm. Este comprimento tão reduzido é indubitavelmente limitativo para a obtenção de uma onda não

Capítulo 3

contaminada pela veia umbilical ou pela veia cava inferior. No entanto, esta dificuldade foi ultrapassada pela obtenção sequencial de perfis na veia umbilical e veia cava inferior, deslocando o volume da amostra um pouco mais em sentido caudal ou cranial relativamente ao ducto venoso (Figuras 17 e 18).

Se os detalhes anatómicos estão razoavelmente definidos para o ducto venoso, os seus aspectos funcionais são ainda alvo de controvérsia. Acreditando-se na capacidade reactiva deste vaso, será possível que este desempenhe um papel central na regulação da proporção de sangue umbilical e portal venoso em função das exigências fetais. A existência de uma estrutura esfinteriana foi reconhecida quer no carneiro (Barron B. *Anatomical Record* 1942; 82: 398, *Abstract*) quer no feto humano (Chacko & Reynolds, 1953), mas foi negada por outros (Barry, 1963; Meyer & Lind, 1966). Por outro lado, o uso de técnicas angiográficas sugeriu que o ducto venoso pudesse ser influenciado por substâncias vasoactivas como a noradrenalina (Peltonen & Hirvonen, 1965). Estas conclusões poderiam estar, no entanto, eventualmente viciadas por alterações passivas induzidas pela pressão intravascular ou pelo volume de fluxo sanguíneo, facto que foi aliás evidenciado por Edelstone (1980) ao defender a existência de uma vasoregulação activa modesta no ducto venoso.

Rudolph em 1983 aplicou o método das microsferas marcadas radioactivamente com o intuito de investigar a proporção relativa do sangue venoso umbilical que passavam através do fígado e do ducto venoso. Destas microsferas com cerca de 15 μ m injectadas na circulação umbilical, aquelas que entram na microcirculação hepática ficam aprisionadas no fígado. As restantes circulam através do ducto venoso e são distribuídas ao resto do organismo, onde ficam retidas na placenta, pelo que a recirculação é negligível. Foi assim possível quantificar a distribuição do retorno venoso, sendo que uma média de 55% do sangue umbilical segue o trajecto ductal no feto humano (Rudolph et al, 1971). Estes valores aumentam para 60 a 65% em caso de hipóxia fetal induzida por ministração de uma mistura pobre em oxigénio à mãe (Reuss & Rudolph, 1980), enquanto que em situações de redução do volume de sangue fetal (Itskovitz et al, 1982) ou de compressão do cordão umbilical (Edelstone et al, 1980), apesar de condicionar uma redução efectiva do retorno venoso umbilical, a proporção de sangue que passa através do ducto venoso continua aumentada. Desta forma, ficou evidente que em situações de *stress* fetal, há um fluxo preferencial de sangue bem oxigenado através do ducto venoso que curto-circuita o fígado. Resta, no entanto, esclarecer de forma convincente, se este fluxo preferencial se ficou a dever a um relaxamento do "esfíncter" do ducto venoso ou a um desvio diminuído de sangue para o fígado.

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

Até à década de 70 imperou o conceito de que a maior proporção de sangue oriunda das veias cavas inferior e superior era canalizada preferencialmente para o ventrículo direito e não para o forâmen ovale (Heymann et al, 1977). Este padrão de drenagem poderia assim explicar a maior saturação em oxigénio encontrada no ventrículo esquerdo e aorta ascendente (55-60%) quando comparada com o ventrículo direito e artéria pulmonar (40-45%).

Experiências posteriores vieram demonstrar a existência de dois trajectos de sangue venoso umbilical divididos pela *crista dividens*, sendo que o sangue veiculado pelo ducto venoso é aquele maioritariamente acelerado através do forâmen ovale para a aurícula esquerda (Behrman et al, 1970; Edelstone & Rudolph, 1979; Reuss & Rudolph, 1981). O sangue venoso umbilical tem uma saturação de oxigénio de cerca de 80-85% com PO_2 de 30-35 torr, enquanto o sangue na veia cava inferior apresenta uma saturação em oxigénio de 25-30% com PO_2 de 13-15 torr (Behrman et al, 1970). A injeção simultânea de microesferas marcadas radioactivamente na veia umbilical e porção distal da veia cava inferior mostrou que o sangue umbilical venoso, ricamente oxigenado, circula principalmente através do ducto venoso num trajecto posterior e esquerdo (via *sinistra*) para o forâmen ovale, de forma a irrigar o coração, cabeça, cérebro, extremidades superiores e tórax. Já o sangue proveniente da porção distal da veia cava inferior circula num trajecto anterior e direito (via *dextra*), através da válvula tricúspida, para o ventrículo direito, sendo a maior parte do sangue veiculado para o canal arterial e aorta descendente. Esta visão revolucionária da disposição espacial de drenagem do retorno venoso constituiria assim uma explicação mais lógica e plausível para a maior saturação em oxigénio e maior concentração de glicose encontradas na aorta ascendente (Edelstone et al, 1978; Rudolph, 1983). Os resultados desta abordagem experimental invasiva efectuada no feto de carneiro vieram a ser corroborados *in vivo* por técnicas Doppler não invasivas (Kiserud et al, 1992 a,b) que demonstraram a relação funcional entre o ducto venoso e o forâmen ovale.

Mais recentemente Pennati e colaboradores (1997) procederam a estudos hemodinâmicos do ducto venoso no feto humano, combinando técnicas Doppler e computacionais, que vieram comprovar também os achados anatómicos e hemodinâmicos ductais *in vivo*. A simulação por computador permitiu do mesmo modo verificar uma redução da velocidade ao longo do ducto venoso, do istmo até ao tracto de saída, traduzindo a arquitectura especial cónica do ducto venoso. Já os índices independentes do ângulo de sonorização (S/A, (S-A)/S, (S-A)/D), medidos quer ao nível do istmo quer no tracto de saída, não foram influenciados pelo local de exploração. Ainda de acordo com os dados de van Splunder (1995), aplicando o

Capítulo 3

método baseado na lei de Bernoulli e proposto por Kiserud e colaboradores (1994b), foi confirmada, por simulação matemática, a existência de um gradiente de pressões ao longo do ducto venoso de cerca de 0,1-1,9 mmHg durante a sístole ventricular e de 0-0,5 mmHg durante a contracção auricular.

O padrão fluxométrico da onda do ducto venoso é caracteristicamente pulsátil, com um componente sistólico e um componente diastólico de sentido anterógrado. A não existência de fluxo nulo ou invertido no ducto venoso em condições de normalidade, mas presente na veia cava inferior, pode ser consequência indirecta do gradiente de pressões entre o ducto venoso e a veia umbilical (Wladimiroff & Huisman, 1994). A inversão do fluxo durante a diástole tardia no ducto venoso foi sistematicamente relacionada com situações de patologia fetal com comprometimento cardíaco subjacente (Kiserud et al, 1991, 1993 e 1994a). No entanto, é necessário grande rigor técnico na exploração do ducto venoso, já que a colocação demasiado distal do volume da amostra pode sobrestimar esta onda, pela contaminação pelo fluxo da veia umbilical, enquanto a colocação demasiado proximal do volume da amostra pode criar a falsa impressão de haver fluxo retrógrado na fase tardia da diástole, substimando a velocidade durante a contracção auricular. Esta dificuldade foi recentemente posta em evidência com a descrição de um *vestibulum* sub-diafragmático que corresponde à dilatação da porção terminal da veia cava inferior (Huisman et al, 1992b). Neste estrutura situada junto da entrada da aurícula direita desembocam as três veias hepáticas, a veia cava inferior, a veia frénica e o ducto venoso, facto anatómico responsável pela difícil individualização dos fluxos.

Os nossos resultados demonstram mais uma vez a evolução típica da frequência cardíaca fetal entre as 10-13 semanas (Wladimiroff & Seelen, 1972), já extensamente documentada na literatura, e para a qual contribuimos recentemente com o estudo do comportamento deste parâmetro desde as 6 às 13 semanas de gestação (Montenegro et al, 1998).

A constância notável dos vários parâmetros fluxométricos avaliados no ducto venoso (Quadro 5) pode ser atribuída à ausência de alterações importantes no volume do fluxo, distensibilidade cardíaca e débito cardíaco antes das 13 semanas. Alterações mais significativas foram descritas na transição entre o 1º e o 2º trimestres (Kiserud et al, 1992 a,b, 1994; Hecher et al, 1994), altura em que se verificou um aumento de velocidades no ducto venoso. Já na fase inicial do 2º trimestre é documentável um aumento significativo das velocidades de fluxo: onda S = 63 (45-83) cm/s; onda D = 60 (41-79) cm/s e "onda" A = 30 (16-49) cm/s (Kiserud et al,

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

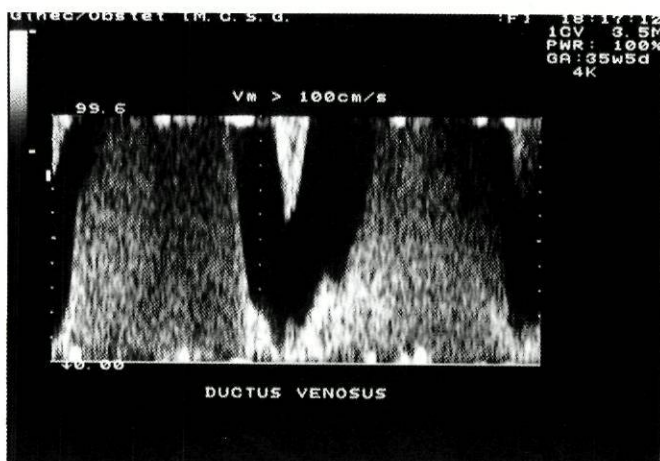


Figura 20. Influência dos movimentos respiratórios fetais nas velocidades máximas no ducto venoso. A velocidade sistólica máxima ultrapassou os 100 cm/s aquando da "inspiração". Este exemplo foi obtido num feto de 35 semanas.

1992 b). Esta elevação das velocidades normais para o ducto venoso parece explicar-se pelo aumento do volume sanguíneo, maior distensibilidade cardíaca por maturação das unidades contrácteis e redução drástica da pós-carga por diminuição fisiológica da resistência vascular placentária (Trudinger et al, 1987; Jauniaux et al, 1992). Em contraste registou-se apenas um aumento modesto de 1,5 vezes das velocidades no ducto venoso do 2º para o 3º trimestre (Kiserud et al, 1994a).

De referir que o fluxo no ducto venoso é afectado pelos estados comportamentais do feto. Huisman e colaboradores (1994) demonstraram uma diminuição de cerca de 30% nos picos de velocidade sistólica e diastólica durante o estadio 1F quando comparado com o estadio 2F. Este facto sugere uma redistribuição do sangue venoso umbilical através do ducto venoso durante o sono calmo.

Do mesmo modo, os movimentos respiratórios fetais têm influência na velocidade do fluxo no ducto venoso (Figura 20) e podem ser detectados tão precocemente quanto as 11 semanas. As velocidades sistólica e auricular estão marcadamente diminuídas durante a expiração, podendo ocasionalmente notar-se fluxo ausente durante a contracção auricular. Já velocidades sistólicas de cerca 200 cm/s foram registadas durante movimentos inspiratórios (Kiserud et al, 1992b).

O nosso trabalho foi pioneiro na definição dos valores de referência normais para a velocidade registada no ducto venoso durante a contracção auricular ("onda A") na fase final do 1º trimestre da gravidez. Kiserud e colaboradores (1992 a,b) e

Capítulo 3

Hecher e colaboradores (1994) publicaram os valores de referência correspondentes a este parâmetro mas só para fases tardias da gravidez. De acordo com os nossos resultados (Matias et al, 1996), verifica-se um aumento da velocidade durante a contracção auricular entre o final do 1º até ao 3º trimestre da gravidez (3,4 cm/s às 10-13 semanas (Montenegro et al, 1997); 30 cm/s às 18 semanas (Kiserud et al, 1992b); e 50 cm/s às 40 semanas) (Kiserud et al, 1992b). O nosso interesse nesta "onda" fluxométrica do ducto venoso deve-se à sua relação directa com o volume telediastólico, reflectindo assim indirectamente a distensibilidade e a maturação ventricular. Mais ainda, esta "onda" parece ser um sensor eficaz da função auricular e do retorno venoso umbilical (pré-carga). Sendo assim, parece útil explorar este parâmetro, utilizando-o como um indicador potente de alteração hemodinâmica, nomeadamente de insuficiência cardíaca. A aparente falta de informação acerca do ducto venoso não deve, porém, desencorajar o médico de usar o método na prática clínica, devendo sim aconselhar precaução na interpretação de resultados e induzir novos estudos de certificação científica e clínica.

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

3.1.1. Discussão com os revisores

1. *A utilização de Doppler pulsado num período de organogénese tão vulnerável como é o 1º trimestre não deveria ser desaconselhada?*

O Doppler pulsado é reconhecidamente a técnica Doppler com maior débito energético, sendo que o nosso ecógrafo tem um débito máximo de 92 mW/cm^3 (I_{SPTA}), com um índice mecânico e térmico mantido automaticamente em níveis inferiores a 1,0. Sabe-se também que na via transvaginal a sonda está mais perto do feto, a quantidade de líquido amniótico é menor no 1º trimestre e que não há interposição de tecido abdominal entre a sonda e o feto, pelo que teoricamente é maior a quantidade de calor absorvida pelas estruturas fetais. No entanto, no 1º trimestre a mineralização óssea é ainda incipiente e há cuidados que minimizam o risco: o uso intermitente do feixe de ultrassons e a localização do vaso com ecografia modo B e Doppler a Cores. Num estudo elaborado por Hussain e cols (1992)^a foi demonstrado um coeficiente médio de atenuação de $0,36 \text{ dB/cm/MHz}$. Em termos de S.P.T.A., a energia acústica de exposição dos fetos não excedeu $1,2\text{-}1,9 \text{ mW/cm}^2$, respeitando as regras do American Institute of Ultrasound in Medicine (Ide, 1989)^b. Um estudo realizado por Gershoni-Baruch e cols (1991), em que se comparou um grupo de crianças expostas a ecografia transvaginal com um outro grupo controlo, demonstrou não haver diferenças de desenvolvimento estatura-ponderal ou psíquico^c.

No entanto, justificam-se as medidas cautelares emitidas pelo European Committee for Radiation Safety de 1995, 1996 e 1998 que limitam o uso indiscriminado e descuidado dos ultrassons no 1º trimestre da gravidez. De notar que o concurso do Doppler codificado a cores e o "Power Doppler", com I_{SPTA} reconhecidamente inferiores ao Doppler pulsado, abrevia de forma significativa o tempo de exposição do feto à energia ultrasónica ao facilitar a localização rápida do vaso a estudar.

^aHussain R, Kimme-Smith C, Tessler FN et al. Fetal exposure from endovaginal ultrasound examinations in the first trimester. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 675-9

^bIde M. Acoustic data of Japanese ultrasonic diagnostic equipment. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15: 49-53

^cGershoni-Baruch R, Scher A, Itskovitz J, Thaler I, Brandes JM. The physical and psychomotor development of children conceived by IVF and exposed to high-frequency vaginal sonography (6,5MHz) in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 21-8

Capítulo 3

2. Qual foi a taxa de insucessos encontrada na avaliação do fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas?

No estudo presente, não tivemos por objectivo saber se era sempre possível a obtenção de uma onda de fluxo satisfatória no ducto venoso. Inicialmente, pretendemos apenas definir as condições metodológicas ideais para a exploração do ducto venoso no final do 1º trimestre da gravidez. Assim, apenas registamos o fluxo neste vaso naqueles casos em que o feto se apresentava em posição longitudinal, com a possibilidade de obtenção de um plano para-sagital direito. A definição de valores normais só foi possível com o registo de ondas reprodutíveis e de qualidade irrepreensível. No entanto, a nossa experiência na obtenção sistemática de fluxo no ducto venoso nos exames de rotina do 1º trimestre evidencia que este procedimento nem sempre é fácil, condicionado que está pelo tamanho reduzido do vaso, mobilidade fetal e posição desfavorável do feto. É imprescindível a quiescência fetal, um plano longitudinal do feto, por vezes a ajuda do Doppler codificado a cores, a visualização da veia umbilical e um volume da amostra que não ultrapasse os 2 mm. Se estes preceitos forem respeitados, a taxa de sucesso é alta. Muito raramente não foi possível a obtenção da onda de fluxo no ducto venoso, e nunca quando usada em alternativa a via transabdominal.

3. Qual a reprodutibilidade das ondas do ducto venoso obtidas por Doppler no 1º trimestre?

No presente estudo não foram realizados estudos de reprodutibilidade das ondas obtidas por Doppler, já que este problema foi cabalmente investigado por Huisman e cols (1993)⁹, que estudaram a reprodutibilidade das medições de parâmetros fluxométricos em vários vasos fetais entre as 11-16 semanas. Entre os vasos estudados destaca-se o ducto venoso que foi explorado em 3 a 5 ocasiões diferentes, intervaladas de 5 minutos. Foi efectuada uma análise de variância dos vários parâmetros para definir a variabilidade intra- e inter-observador, tendo-se calculado coeficientes de variação para cada onda. Os autores puderam concluir que as ondas

⁹ Huisman TWA, 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: 260-3

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

de fluxo obtidas no ducto venoso em fases precoces da gravidez apresentavam uma reprodutibilidade razoável para o mesmo feto, enquanto se verificou uma maior variabilidade entre os fetos observados. O coeficiente de variação para o mesmo sujeito observado situou-se nos 3,5%, o que garantiu uma taxa de fidedignidade de 96,5% na obtenção de medições na onda de fluxo do ducto venoso.

4. Neste trabalho é sempre feita referência aos valores absolutos das velocidades. Haveria alguma vantagem no uso de índices para descrever a pulsatilidade nas veias?

Há vários estudos que pretendem descrever a pulsatilidade nas veias, nomeadamente na veia cava inferior e no ducto venoso, tendo proposto índices diferentes: razão S/D, índice de resistência (S/A) ou índice de pré-carga (A/S)^{a,b}. No entanto qualquer destes índices não considera o padrão trifásico das ondas de fluxo venoso. Assim, Hecher e colaboradores (1994)^c propõem um índice que faz a avaliação integral da pulsatilidade da onda: "peak velocity index for veins" (PVIV) que se calcula pela equação (S-A/D). Quanto mais pulsátil fôr um fluxo, mais elevado é este índice. A única vantagem de usar índices, e não foi esse o objectivo do nosso trabalho, é a sua eventual independência do ângulo entre o feixe Doppler e a direcção do fluxo de sangue. Os valores absolutos estão mais sujeitos a erros já que estão condicionados pelo ângulo de exploração do vaso.

^a DeVore GR, Horenstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 338-42

^b Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena cava blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 168-74

^c Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaidis KH. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-90

Capítulo 3

Referências

- Barry A. *The development of hepatic vascular structures.* *Ann NY Acad Sci* 1963; 111: 105-9
- Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, de Lannoy CW, Seeds AE. *Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate.* *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 956-69
- Chacko GF Jr, Reynolds SRM. *Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus.* *Anat Record* 1953; 115: 151-73
- Edelstone DI, Rudolph AM. *Preferential streaming of ductus venosus to the brain and heart in fetal lambs.* *Am J Physiol* 1979; 237: H724-H729
- Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. *Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow on liver and ductus venosus blood flow in fetal lambs.* *Am J Physiol* 1980; 238: H656-H663
- Edelstone DI. *Regulation of blood flow through the ductus venosus.* *J Develop Physiol* 1980; 2: 219-38
- Gembruch U, Krapp M, Baumann P. *Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 394-9
- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides KH. *Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-90
- Hecher K, Ville Y, Snijders R, Nicolaides KH. *Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 318-24
- Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE, Rudolph AM. *Blood flow measurements with radionuclide labelled particles.* *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 20: 55-79
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW. *Ductus venosus blood velocity waveforms in the human fetus.* *Ultrasound Med Biol* 1992a; 18: 33-7
- Huisman TWA, Gittenberg-de-Groot AC, Wladimiroff JW. *Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment.* *Pediatr Res* 1992b; 32: 338-41
- Huisman TWA, 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* 1993a; 3: 260-3
- Huisman TWA, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. *Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation.* *Ultrasound Med Biol* 1993b; 19: 441-5
- Huisman TWA, Brezinka C, Stewart PA, Stijnen T, Wladimiroff JW. *Ductus venosus flow velocity waveforms in relation to fetal behaviour states.* *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 220-4
- Itskovitz J, Goetzman B, Rudolph AM. *Effects of hemorrhage on umbilical venous return and oxygen delivery in fetal lambs.* *Am J Physiol* 1982; 242: H543-H548
- Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. *Doppler ultrasound features of the developing placental circulation: correlation with anatomical findings.* *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 585-7
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. *Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus.* *Lancet* 1991; 338: 1412-4
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR. *Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins.* *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992a; 2: 389-96

Ducto venoso: uma veia fisiologicamente arterializada?

- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus: a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J Matern Fetal Invest* 1992b; 2: 5-11
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3: 15-20
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994a; 4: 109-14
- Kiserud T, Hellevik LR, Eik-Nes LR, Angelsen BAJ, Blaas H-G. Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 1994b; 20: 225-32
- Lind J, Wegelins C. Angiocardiographic studies on the human fetal circulation. *Pediatrics* 1949; 4: 391-400
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Barros H. Longitudinal Doppler study of fetal haemodynamic parameters throughout pregnancy: preliminary results. *Rev Port Cardiol* 1996; 15: 917-22
- Meyer WW, Lind J. The ductus venosus and its mechanism of closure. *Arch Dis Child* 1966; 41: 597-605
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 171-6
- Montenegro N, Ramos C, Matias A, Barros H. Variation in embryonic/fetal heart rate at 6-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 274-6
- Nicolini U, Talbert DG, Fisk NM, Rodeck CH. Pathophysiology pressure changes during intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1139-45
- Peltonen T, Hirvonen L. Experimental studies on fetal and neonatal circulation. *Acta Paediatr Scand* 1965; 161: 1-55
- Pennati G, Belltti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 383-91
- Reuss ML, Rudolph AM. Distribution and recirculation of umbilical and systemic venous blood flow in fetal lambs during hypoxia. *J Develop Physiol* 1980; 2: 71-84
- Reuss ML, Rudolph AM. Selective distribution of microspheres injected into the umbilical venous and inferior vena cava of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 427-31
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-26
- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-10
- Rudolph AM, Heymann MA, Teramo K, Barrett C, Raihä N. Studies on the circulation of the previable human fetus. *Pediatr Res* 1971; 5: 452-65
- Rudolph AM. Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. *Hepatology* 1983; 3: 254-8
- Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus - inferior vena cava junction and at the foramen ovale in fetal Sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation* 1996; 93: 826-33
- Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connely A. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy: prediction of perinatal distress by Doppler ultrasound. *Lancet* 1987; 1: 415-9

Capitulo 3

- van Splunder IP, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal pressure gradient estimations across the ductus venosus in early pregnancy using Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 334-9
- Weiner CP, Heilskov J, Plezer G, Grant S, Wenstrom K, Williamson RA. Normal values for human umbilical venous and amniotic fluid pressures and their alterations by fetal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 714-17
- Wladimiroff JW, Seelen JC. Doppler tachometry in early pregnancy. Development of fetal vagal function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1972; 2: 55-63
- Wladimiroff JW, Huisman TWA. Venous return in the human fetus. In: *The fetus as a patient: advances in diagnosis and therapy*. Kurjak A, Chervenak FA (Eds). The Parthenon Publishing Group, New York 1994; 425-34

Capítulo 4
Avaliação do retorno venoso
no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Capítulo 4

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

A elaboração deste capítulo foi baseada nos seguintes trabalhos:

- • Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure.
Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1997; 10: 1-4
- • Anomalous venous return blood flow associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy.
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 11: 209-13
- • Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow.
Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1998; 12: 380-4
- • Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives?
Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandão O.
Fetal Diagnosis and Therapy 1998; 13: 111-4
- • The importance of Doppler in the first trimester of gestation for the detection of fetal cardiac malformations.
Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O.
Advances in Obstetrics and Perinatology 1998; 9: 75-81
- • Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 11-14 weeks.
Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH.
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1999, (no prelo)
- • Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks?
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
Twin Research 1999 (no prelo)

Capítulo 4

- Human Fetal Venous Return Evaluation: a Reappraisal.

Matias A, Montenegro N, Areias JC.

In: Fetal Medicine: the clinical care of the fetus as a patient. Chervenak F, McCullough LB, Kurjak A (Eds) 1999, 69-75

- Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return.

Matias A, Montenegro N, Areias JC, Pereira Leite L.

Human Reproduction Update 1999 (no prelo)

- Ductus venosus blood flow evaluation: its importance in the screening of chromosomal abnormalities. (Carta ao Editor)

Montenegro N, Matias A, Areias JC.

American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 181: 1042-3

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

4.1. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso: proposta de um modelo "experimental" humano para o estudo da insuficiência cardíaca fetal

O líquido acumulado no triângulo posterior do pescoço (edema subcutâneo), visualizado por ecografia como uma zona hipoecogênica entre as 10-14 semanas (Figura 21), foi designado como **translucência da nuca** (TN) pela primeira vez em 1992 por Nicolaidis e colaboradores, no seguimento do trabalho pioneiro de Szabo e Gellen (1990). Esta entidade (Figuras 22 a,b) tem uma expressão ecográfica (Figura 21) e histológica (Figura 23), auto-limitada no tempo, acabando por regredir completamente depois das 14-15 semanas.



Figura 21. Imagens ultra-sonográficas exemplificando a entidade "translucência da nuca" (zona hipoecogênica na região posterior do pescoço) de valor normal (figura da esquerda) e aumentada (figura da direita).



Figura 22a. Espécimen necrótico de feto de 12 semanas que evidencia edema subcutâneo no triângulo posterior do pescoço, traduzido ecograficamente por uma zona hipoecogênica e que se designa por translucência da nuca (gentilmente cedido por Eva Pakjrt).

Capítulo 4



Figura 22b. “Translucência da nuca” em feto de rato com cariótipo normal (à direita) e em feto de rato com trissomia 16 (à esquerda) (correspondente à trissomia 21 no gênero humano) (fotografia gentilmente cedida por C. von Kaisenberg).

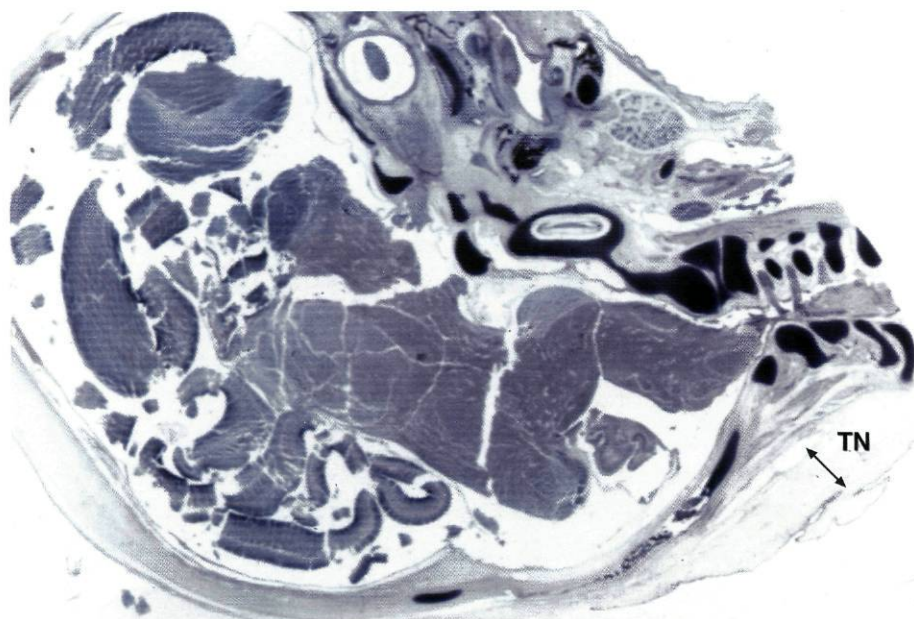


Figura 23. Corte longitudinal da cabeça e pescoço de um feto em que é posto em evidência o acúmulo de líquido no triângulo posterior do pescoço, correspondendo à tradução histológica da entidade “translucência da nuca” (←→).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

A sua história natural está condicionada por vários factores *fisiológicos*, característicos desta fase da gravidez: da mesma forma que permitem a sua expressão plena às 10-14 semanas, a posterior maturação estrutural e funcional destes factores, na sequência normal do desenvolvimento, determina a involução e desaparecimento deste acúmulo de líquido. De entre estes factores destacam-se:

- a *elevada resistência placentária* (pós-carga elevada) que se traduz na ausência de fluxo telediastólico na artéria umbilical e aorta;
- a *imaturidade cardíaca* que se manifesta por um coração pouco distensível e por um mecanismo de Frank-Starling provavelmente pouco operante;
- a *imaturidade dos rins* fetais que torna a diurese insuficiente para a espoliação do excesso de fluido;
- a *imaturidade do sistema linfático*, em que as conexões de drenagem de fluidos estão inacabadas e, por isso, insuficientemente operativas;
- a *posição fetal*, frequentemente estando o feto deitado de costas;
- a *hiperlaxidez da pele do pescoço* motivada por falta de maturação de formas mais elásticas de colagénio.

A translucência da nuca aumentada tem ainda um importante significado *epidemiológico* como expressão fenotípica frequente de trissomia 21 e de outras cromossomopatias (Nicolaidis et al, 1992; Pandya et al, 1995 a,b; Hafner et al, 1995; Sebire et al, 1996a; Taipale et al, 1997; Hafner et al, 1998; Snijders et al, 1998). Num estudo recente Sebire e colaboradores verificaram que em 87% dos casos de monossomia X a TN estava aumentada em contraste com apenas 40% dos casos com 47, XXY, 47, XYY ou 47,XXX (Sebire et al, 1998); no entanto, a TN aumentada apesar de identificar a maioria dos fetos afectados por cromossomopatias sexuais, só detecta 20% daqueles destinados a nascer vivos. A TN aumentada está ainda associada a uma prevalência elevada de cardiopatias fetais (Hyett et al, 1995 a,b,c, 1996b, 1997 a,b; Moselhi et al, 1996; Matias et al, 1998, 1999; Areias et al, 1998a). Diversos casos clínicos e séries pequenas referem ainda a associação desta entidade com uma ampla variedade de malformações fetais e síndromes genéticas (Ville et al, 1992a; van Zalen-Sprock et al, 1992; Nadel et al, 1993; Johnson et al, 1993; Hewitt, 1993; Trauffer et al, 1994; Shulman et al, 1994; Pandya et al, 1995a; Salvensen et al, 1995; Reynders et al, 1997; Thilaganathan et al, 1997; Bilardo et al, 1998; van Vugt et al, 1998; Fukada et al, 1998; Souka et al, 1998).

Sabe-se que o valor da TN vai aumentando com a idade gestacional, e consequentemente com o comprimento crânio-caudal (CCC), segundo uma recta definida pelo percentil 95 de TN e o CCC entre as 10 e 14 semanas (2,2 mm de TN aos 38

Capítulo 4

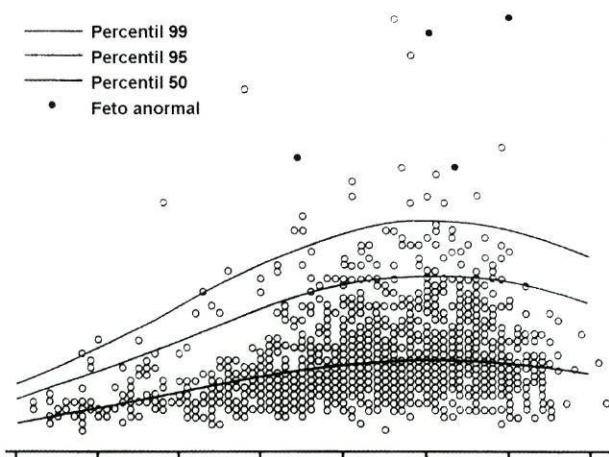


Figura 24. Distribuição gráfica da translucência da nuca em função da idade gestacional, correspondendo as rectas aos percentis 5 e 95 da translucência da nuca, respectivamente.

mm de CCC aumentando linearmente até 2,8 mm de TN aos 84 mm de CCC) (Snijders et al, 1998) (Figura 24). Considera-se que o valor de TN está aumentado quando ultrapassa o percentil 95 para a idade gestacional.

Num estudo recente Whitlow e Economides (1998) demonstraram em 1288 grávidas avaliadas entre as 10-14 semanas que a altura ideal para medir a TN e examinar a anatomia fetal seria às 13 semanas, altura em que o valor de TN é máximo. Yagel e colaboradores evidenciaram que a especificidade e o valor preditivo positivo da TN para a detecção de anomalias cromossómicas eram mais elevados quando usado o percentil de acordo com a idade gestacional para a TN relativamente ao limiar dos "3 mm" (94,6% vs 87,9% e 28,6% vs 15%, respectivamente) (Yagel et al, 1998). Por outro lado, a reprodutibilidade da técnica de medição da TN por via transvaginal parece ser maior que por via transabdominal (Pajkrt et al, 1995), facto este corroborado por Braithwaite e Economides que encontraram uma sobrestimação dos valores da TN quando avaliados por via transabdominal (Braithwaite & Economides, 1995).

Na população geral a distribuição da TN é normal (aproximadamente gaussiana quando se expressa a TN como múltiplos da mediana (MoM) para uma determinada idade gestacional, de tal forma que 96% dos valores de TN se concentram entre 0,5 e 2,0 MoM) (Schuchter et al, 1998).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Anomalia	Idade gestacional (semanas)	TN aumentada	Autores
Defeitos cardíacos major	10-14	17 em 21	Gembruch, 1990; Bronshtein, 1990; Achiron, 1994
Hérnia diafragmática	10-14	7 em 19	Sebire, 1997b
Onfalocelo	11-14	8 em 14	Van Zalen-Sprock, 1997
Megabexiga	10-14	6 em 15	Sebire, 1996b
Anomalia do tronco cerebral	10-14	10 em 14	Daskalakis, 1997
Acondrogenesia tipo II	11-12	2 em 2	Fisk, 1991; Soothill, 1993
Sequência deformante acinésica	10-14	2 em 2	Hyett, 1997
Distrofia torácica atrofiante	14	1 em 1	Ben Ami, 1997
Síndrome de Fryns	12	2 em 2	Bulas, 1992; Hosli, 1997
Síndrome hidroletalus	12	1 em 1	Ammala & Salonen, 1995
Síndrome de Jarcho-Levine	12	1 em 3	Eliyahu, 1997
Síndrome de Roberts	11	1 em 1	Petrikovsky, 1997
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	10-11	3 em 3	Hobbins, 1994; Hyett, 1995d; Sharp, 1997

Quadro 7 – Malformações e síndromes genéticos raros presumivelmente associados com translucência da nuca aumentada (Souka et al, 1998).

A prevalência de malformações como a anencefalia, proencefalia, microcefalia, lábio leporino, gastrosquisis, anomalias renais, obstrução intestinal e espinha bífida, não parece ser maior em fetos com TN aumentada. Já a prevalência de defeitos cardíacos, hérnia diafragmática, onfalocelo, sequência deformante da acinésica fetal, é substancialmente mais elevada na população de fetos com TN aumentada. Parece ainda haver associação entre a TN aumentada e displasias esqueléticas raras e síndromes genéticos encontrados em menos de 1 para 10.000 gravidezes (Quadro 7).

Vozes dissonantes ergueram-se pondo em causa o valor clínico e epidemiológico da TN, enquanto método de rastreio de cromossomopatias (Roberts et al, 1995; Bewley et al, 1995; Kornman et al, 1997), mas qualquer destes estudos está limitado por enviesamentos múltiplos: no estudo de Roberts e colaboradores foi encontrada uma variação nas medições de TN de cerca de 20% entre diferentes observadores, enquanto Kornman põe em causa o valor da TN por só ter conseguido medi-la em 74% dos fetos, tendo-se esquecido de a avaliar em 5% dos casos, de tal forma que apenas 20 % dos fetos trissómicos foram identificados com base numa

Capítulo 4

TN > 3 mm. Para Taipale e colaboradores (1997), embora a taxa de detecção tenha sido de apenas 54% para aneuploidias quando considerou uma TN \geq 3 mm, os falsos positivos não ultrapassaram 0,8%, diminuindo drasticamente o recurso a testes invasivos e as perdas fetais deles resultantes (Taipale et al, 1997).

O primeiro método para seleccionar aquelas grávidas a quem deveria ser oferecido um teste diagnóstico invasivo foi a *idade materna*, baseado na observação de Shuttleworth (1909) que notou que a prevalência de anomalias cromossômicas estava associada à idade materna. Sabe-se hoje que o risco de uma grávida de 35 anos ter um feto afectado por trissomia 21 é de 1 para 385 e que o risco de perda fetal decorrente de uma amniocentese é de cerca de 1 em 100. Hoje em dia a proporção de mulheres com mais de 35 anos ultrapassa os 8%; no entanto, o contributo deste grupo etário é somente de 20-30% para o conjunto de fetos cromossomicamente anormais. As regras do rastreio de cromossomopatias têm assim de ser redefinidas, modificando o risco basal "etário" em função de parâmetros bioquímicos e ecográficos complementares.

Um teste de rastreio é aplicado a uma população aparentemente normal com o intuito de identificar indivíduos com alta probabilidade de terem uma determinada doença ou de estarem afectados por uma dada condição. Um teste de rastreio positivo acaba por originar, na maior parte dos casos, a realização de um teste diagnóstico. A sua eficácia depende basicamente da prevalência da doença na população: quanto mais baixa for a prevalência de uma aneuploidia na população rastreada, mais baixo é o valor preditivo positivo e mais elevada é a taxa de falsos positivos, pelo que para que um teste de rastreio tenha significado clínico é necessário que a doença seja suficientemente prevalente na população estudada. A doença que se pretende detectar deve ser responsável por morbidade e/ou mortalidade significativa, e uma vez detectada, devem existir possibilidades de diagnóstico e de "manuseamento" subsequente. O teste deve ainda ser aceite pela população, ser fiável (isto é, reprodutível) e válido (deve conseguir medir o que pretende medir) e apresentar uma relação custo-benefício razoável. Deste modo, faz parte da natureza essencial de um teste de rastreio um compromisso entre a sensibilidade do teste e o seu valor preditivo positivo, de forma a seleccionar um padrão para que o resultado do rastreio possa ser considerado positivo. A translucência da nuca é um exemplo de um teste de rastreio eficaz já que é simples, barato, fiável e sensível, e detecta uma entidade prevalente na população, que, depois de suspeitada, é passível de ser diagnosticada e "tratada".

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

O valor clínico da TN enquanto teste de rastreio de cromossomopatias e cardiopatias parece irrefutável quando aplicado à população de baixo ou alto risco: às 10-14 semanas, 70% dos fetos com trissomia 21 apresentam TN aumentada, e em mais de 80% das gravidezes afectadas, o risco estimado, baseado na combinação da idade materna e do valor da TN, é maior que 300, o que corresponde a uma taxa de falsos positivos de 5%. No entanto, a etiopatogenia da TN continua por esclarecer (Moscoso, 1995).

A justificação para o acúmulo de líquido no triângulo posterior do pescoço entre as 10 e as 14 semanas deve ter em conta um factor *mecânico* e um factor *hemodinâmico*, estruturalmente indispensáveis para o estabelecimento de uma translucência da nuca aumentada.

O factor *mecânico* é inicialmente fisiológico. Porque há laxidez da pele da face posterior do pescoço e uma posição fetal característica, habitualmente em decúbito dorsal, estão reunidas as condições para haver acúmulo de líquido preferencialmente no triângulo posterior do pescoço. Em condições patológicas, a restrição dos movimentos quer corporais quer respiratórios pode resultar num acúmulo exagerado do líquido, em tudo semelhante ao edema periférico no adulto, que acontece como consequência das contracturas e deformidades em flexão de que é exemplo a artrogripose. Outra causa possível é a obstrução mecânica à drenagem venosa por compressão intra- ou extra-torácica, em que um tórax estreitado (como na osteógenese imperfecta e outras displasias esqueléticas) ou uma lesão que ocupa espaço no tórax e comprime o mediastino (como a hérnia diafragmática), vão provocar a congestão dos vasos do pescoço e da cabeça.

O factor patológico subjacente à TN aumentada é essencialmente *hemodinâmico*, já que um coração hipofuncionante está sujeito a um conjunto de circunstâncias fisiológicas que ainda agravam mais a falência cardíaca: a resposta do coração a situações de sobrecarga está limitada porque o mecanismo de Frank-Starling deverá ser pouco operativo e o coração está ainda imaturo estrutural e funcionalmente; a pós-carga é muito elevada já que ainda não se estabeleceram as conexões vasculares cotiledonares; os rins possuem ainda uma capacidade diurética limitada; o sistema linfático tem ainda as suas vias de drenagem inacabadas. No entanto, o excesso de fluido não parece ser linfa, tal como se verifica no higroma cístico em que os vasos linfáticos estão dilatados (Chitayat et al, 1989). Jackson et al (1995) demonstraram que, nos casos com TN aumentada, a inexistência de reacção com o soro anti-VIII sugeriu a ausência de revestimento por células endoteliais. Se se considerar ainda a heterocronia de desenvolvimento subjacente às cromossomopatias (Wilson, 1988), como as alterações do tecido celular subcutâneo (o cromossoma 21 contém o gene que codifica o colagénio tipo VI; na trissomia 21 este gene está

Capítulo 4

sobreactivado, pelo que o tecido conectivo resultante é mais elástico), compreende-se as consequências do atraso em todos os processos fisiológicos que poderiam contribuir para resolver o problema do excesso de fluido.

Este atraso ou assincronia no desenvolvimento manifesta-se na dismorfogénese humana e ilustra o reportório das alterações filogenéticas. O conceito de heterocronia deriva do estudo da ontogenia e da filogenia, entre as quais existe um paralelismo subtil. O termo heterocronia é hoje usado para referir um processo de desenvolvimento (isto é, um processo microevolutivo de adaptação, que opera em populações locais sob selecção) bem como um padrão de evolução (isto é, um padrão macroevolutivo) (Blanco, 1996). Desse conhecimento deriva o facto de vários síndromes malformativos de etiologia genética, cromossómica ou teratogénica, poderem resultar de uma alteração do "timing" de desenvolvimento. Esta hipótese remonta ao século passado quando Etienne Serres e Johann Friederich Meckel expandiram o conceito de Harvey da paragem de desenvolvimento como explicação para as malformações humanas (Warkany, 1971; Opitz, 1985). Era sem dúvida tentador relacionar os corações de câmara única ou a holoprosencefalia observados em seres humanos deficientes, com estruturas análogas dos seus antecessores ictióides.

A trissomia 21, que é a malformação cromossómica mais frequente no Homem, foi inicialmente conceptualizada como uma regressão para uma raça mais "primitiva", como o indica a palavra mongolismo (Gould, 1980). Vários traços do síndrome de Down reflectem a persistência de estruturas fetais mais primitivas (Hall, 1965; Bersu, 1980; Gilbert & Opitz, 1982). O atraso na maturação do fígado, a actividade tipo somatomedina e a ocorrência de malformações como a hipoplasia medio-facial, o ventrículo único ou a holoprosencefalia, sugerem heterocronia na génese do síndrome de Down (Bersu, 1980; Warkany et al, 1981; Shapiro, 1983; Anneren et al, 1986).

A heterocronia por atraso de desenvolvimento é também característica de outras aneuploidias como é demonstrado pela presença de músculos supranumerários ou "atávicos" nas trissomias 13 e 18 (a existência do platisma occipital ou do estilohioideu são estruturas normais no *Ateles*, *Macacus* e *Pongo pygmaeus* e que também são encontrados nestes fetos trissómicos (Dunlap et al, 1986). Fetos com trissomia 13 apresentam também um atraso na mudança de hemoglobina fetal para a síntese de hemoglobina do adulto e mantêm em circulação leucócitos nucleados tal como em fases mais precoces da vida fetal (Heuhns et al, 1964). Ainda na trissomia 13, um atraso no desenvolvimento da mesoderme pré-cordial primitiva produz um cérebro anterior do tipo ictióide (holoprosencefalia) e causa alterações faciais remisscentes de certos primatas, nossos antecedentes filogenéticos (Wilson et al, 1986).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

A hipótese etiopatogénica mais provável parece ser a existência de insuficiência cardíaca subjacente à TN aumentada. A primeira demonstração indirecta sugestiva deste facto foi proposta por Hyett e colaboradores (1996), embora estes autores ainda não façam uma referência explícita à existência de insuficiência cardíaca, já que apenas demonstram a existência de níveis aumentados de factor natriurético auricular no tecido cardíaco de fetos trissómicos (Hyett et al, 1996a). Mais recentemente, a constatação de fluxo retrógrado no ducto venoso durante a contracção auricular em fetos com TN aumentada (Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998a) (Figuras 25 e 26), alertou-nos para a possibilidade de efectivamente existir falência cardíaca precoce, por analogia com o mesmo tipo de padrão ductal encontrado no 2º e 3º trimestres da gravidez em associação com insuficiência cardíaca congestiva (Kiserud et al, 1993). Assim adoptamos pela primeira vez a TN aumentada como um modelo experimental humano para testar a existência *in vivo* de falência cardíaca fetal, pretendendo confirmá-la como a hipótese etiopatogénica mais provável para explicar esta entidade e aproveitar a avaliação do fluxo no ducto venoso como um teste de rastreio de 2ª linha, com a consequente redução do número de falsos positivos e da taxa de testes invasivos diagnósticos.

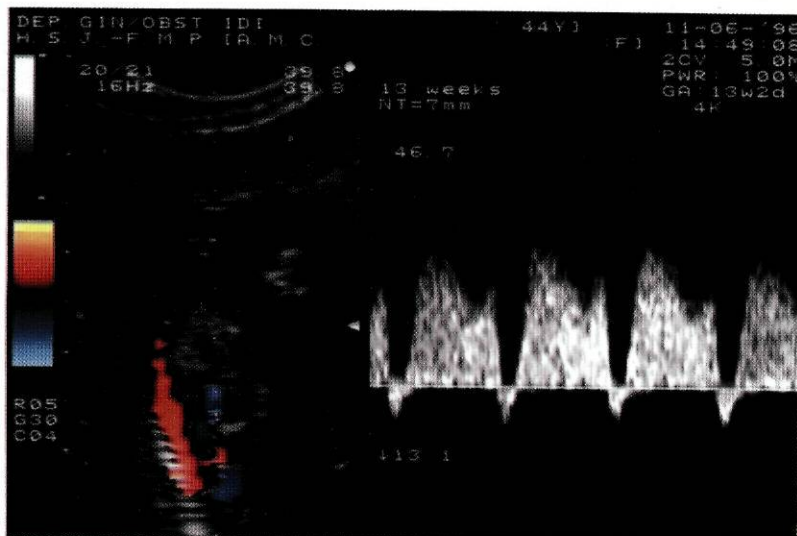


Figura 25. Onda de fluxo obtida por Doppler pulsado no ducto venoso de um feto às 13 semanas, evidenciando um padrão anormal, traduzido pela presença de "onda" A invertida (fluxo retrógrado) durante a contracção auricular.

Capítulo 4

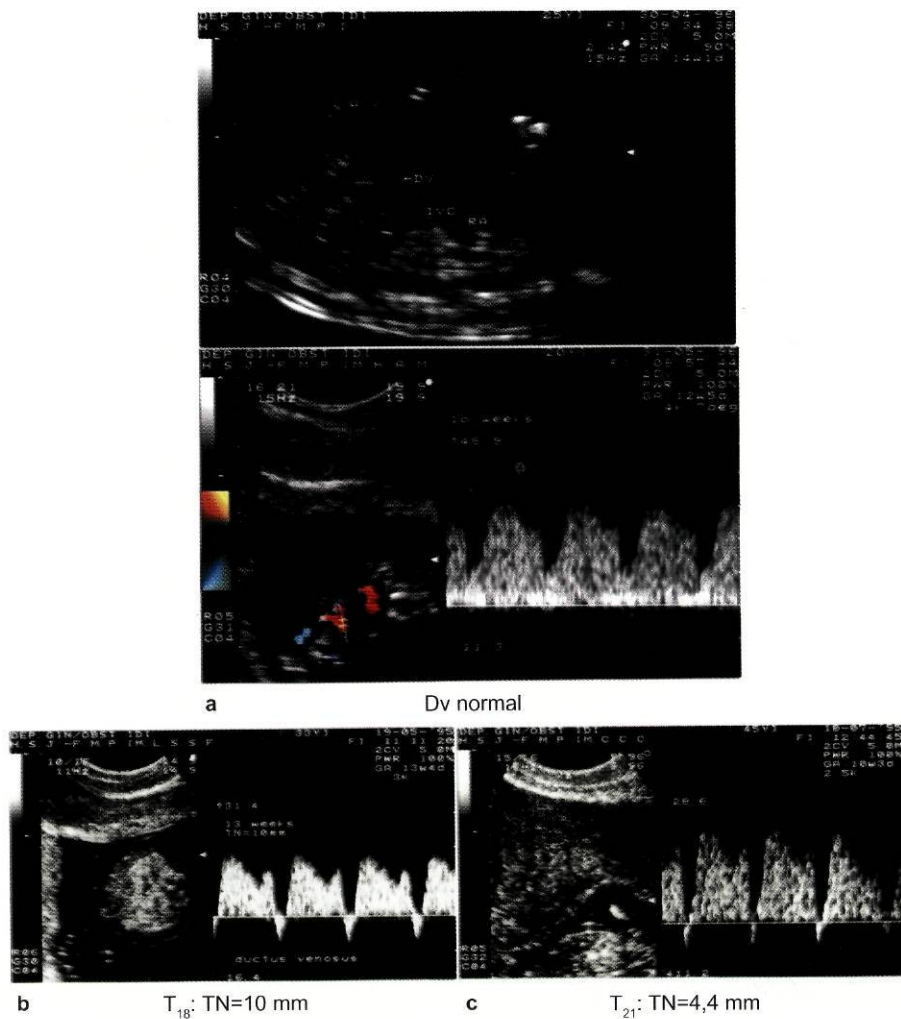


Figura 26. a) Retorno venoso exemplificado por modo B num feto com 14 semanas (UV- veia umbilical; DV- ducto venoso; IVC- veia cava inferior; RA- aurícula direita) e onda de fluxo obtida por Doppler pulsado no ducto venoso de um feto com 12 semanas, evidenciando um padrão de características normais com fluxo anterógrado durante a contracção auricular (imagem superior); **b)** Onda de fluxo obtida por Doppler pulsado no ducto venoso de um feto com trissomia 18 (TN= 10 mm) às 13 semanas e **c)** num feto com trissomia 21 (TN= 4,4 mm) às 10 semanas de gestação, mostrando um padrão anormal durante a contracção auricular (onda A com fluxo invertido) em ambos os casos.

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

4.1.1. Discussão com os revisores

O objectivo do presente estudo foi estabelecer uma relação entre o padrão da onda obtida no ducto venoso e a translucência da nuca, e assim analisar a possível associação entre o valor da translucência da nuca e a existência de disfunção cardíaca.

O trabalho suscitou, por parte dos revisores, as seguintes críticas:

1. Os autores pretendem evidenciar que a translucência da nuca aumentada será uma tradução de falência cardíaca, e que esta poderia ser consubstanciada por valores anormais da velocidade medida no ducto venoso durante a contracção auricular. Este pode constituir um pressuposto errado, já que o edema nuczal pode ser apenas uma acumulação focal anormal de fluido na área posterior do pescoço, que às 13-14 semanas ainda está a sofrer um processo de morfogénese, representando um atraso no estabelecimento das vias de drenagem sanguínea e linfática.

A existência de velocidade reduzida no ducto venoso durante a contracção auricular traduz um aumento da pressão telediastólica ventricular e/ou alterações da distensibilidade ventricular, em tudo se assemelhando a uma situação de insuficiência cardíaca congestiva do adulto.

Até às 13-14 semanas, a pós-carga é um factor particularmente importante, devido à elevada resistência placentária e cerebral. A posição do feto, deitado sobre o dorso, favorece, pela força da gravidade, o acúmulo de líquido na face posterior do pescoço, que é também a área de maior laxidez. A origem embriológica do coração e desta região do pescoço nas células da crista neural é comum, pelo que eventos disfuncionais nesta região terão uma tradução comum. Sabe-se também pelos trabalhos de Hyett e colaboradores que os fetos com trissomia 21 têm níveis mais elevados de factor natriurético auricular, com um efeito retentor de fluidos reconhecido.

O somatório destes factores aponta assim para o facto de a translucência da nuca aumentada reunir as condições para ser explicada por uma disfunção cardíaca ou por heterocronia na maturação do coração, que tem por consequência última um coração hipofuncionante e fluxo retrógrado aumentado a drenar para o sistema venoso.

Capítulo 4

2. Verifica-se a existência de fetos com translucência da nuca aumentada e cariótipo normal. Parece importante definir o futuro destes fetos já que a TN aumentada não parece ser um achado fisiológico.

Esta preocupação aparece documentada recentemente na literatura em três publicações basilares (Souka et al, 1998; Bilardo et al, 1998; van Vugt et al, 1998). Sabe-se que estes fetos com translucência da nuca aumentada e cariótipo normal têm um risco 4 a 10 vezes maior de ter defeitos estruturais (principalmente cardíacos, diafragmáticos, renais e da parede abdominal). Esta entidade também foi encontrada com maior prevalência em síndromes genéticas raras como o síndrome de Noonan, Smith-Lemli-Opitz, Stickler, Jarcho-Levine e artrogripose. Ocasionalmente uma translucência da nuca aumentada pode relacionar-se com infecções intra-uterinas.

O prognóstico desfavorável foi mais frequentemente encontrado no grupo de fetos com TN aumentada: no estudo de Bilardo e colaboradores, este prognóstico desfavorável foi encontrado em 32% dos fetos com TN ≥ 3 mm contra 7,5% dos fetos com TN < 3 mm, respectivamente. Souka e colaboradores demonstram uma correlação entre os valores crescentes de TN e prognóstico desfavorável da gravidez (anomalia fetal/perda fetal): cerca de 90% dos fetos com TN $< 4,5$ mm resultaram em recém-nascidos saudáveis, enquanto os números baixaram para 80% e 45% quando os valores de TN se situaram entre 4,5-6,4 mm e $\geq 6,5$ mm, respectivamente.

Pode assim concluir-se que, para além de ser importante continuar a vigiar aqueles fetos que apresentaram TN aumentada mas com cariótipo normal, o facto de a TN estar aumentada pressupõe a existência de um risco aumentado de malformação fetal e/ou de perda fetal.

3. O rastreio de cromossomopatias no 1º trimestre levanta questões éticas e psicológicas que nos obrigam a repensar o rastreio pré-natal. Quais são estas implicações e que cuidados deve o médico ter quando aconselha com base em testes de rastreio?

Deve ter-se em conta o facto de várias gravidezes poderem acabar espontaneamente em perda embrionária ou fetal, e as mulheres serem confrontadas com a necessidade de uma decisão activa de continuar ou não uma gravidez em que é detectada muito precocemente uma cromossomopatia ou um defeito major. Se as implicações das potencialidades tecnológicas da ecografia para detectar anomalias fetais não são devidamente explicadas à grávida, esta pode não estar preparada para as más notícias.

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Por outro lado nem todas as mulheres pretendem saber se o seu feto é portador de alguma anomalia e nem todas as mulheres irão terminar essa gravidez afectada. Grávidas que vão ser submetidas a testes invasivos já tiveram mais tempo para meditar sobre a vontade de efectuar este teste e as suas implicações, do que aquelas confrontadas com o resultado de uma ecografia de alta resolução realizada precocemente.

Deve ainda ser discutido o grau de certeza da informação, nomeadamente a taxa de falsos positivos e negativos inerente ao rastreio; talvez ainda auscultar o entendimento da grávida sobre exames de rastreio e a possibilidade que esta tem para os recusar.

Finalmente estudos sobre a morbilidade psicológica após terminação da gravidez no 2º trimestre da gravidez mostraram que esta não era significativamente diferente daquela encontrada após a perda fetal espontânea (cerca de 25%) (Zeanah et al, 1993)^a. Apesar de a morbilidade física ser menor quanto mais cedo fôr realizada a terminação da gravidez, a influência na morbilidade psicológica é menos clara. Lloyd e Laurence (1985) demonstraram que a perda tardia do feto, em que a grávida era submetida a trabalho de parto e tinha um bebé a quem tinha a possibilidade de dar nome e fazer um funeral, ajudava melhor a suportar o luto (Lloyd & Laurence, 1985)^b. Daqui se pode concluir que, a menor morbilidade psicológica empiricamente esperada quanto mais cedo ocorrer a terminação da gravidez, não é um facto plenamente esclarecido.

^a Zeanah CH, Dailey JV, Rosenblatt M, Saller DN. Do women grieve after terminating pregnancies because of fetal abnormalities? A controlled investigation. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 270-5

^b Lloyd J, Laurence M. Sequelae and support after termination of pregnancy for fetal malformation. *Br Med J* 1985; 290: 907-9

Capítulo 4

4.2. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e cromossomopatias

A translucência da nuca aumentada (Figura 20) é uma expressão fenotípica comum à trissomia 21, a mais prevalente das cromossomopatias no género humano, e a outras cromossomopatias entre as 10 e as 14 semanas (Nicolaidis et al, 1992; Snijders et al, 1998), bem como à trissomia 16 no rato (o equivalente da trissomia 21 no género humano), e à trissomia 19 (correspondente ao modelo geral de cromossomopatias humanas) (Bacchus et al, 1987) (Figura 22b). Vários estudos demonstraram que a combinação da idade materna com a translucência da nuca avaliada às 10-14 semanas de gestação poderia identificar 75-80% das gravidezes afectadas por cromossomopatias, considerando uma taxa de falsos positivos de 5% (Nicolaidis et al, 1992; Pandya et al, 1995; Hafner et al, 1995, 1998; Sebire et al, 1996a; Taipale et al, 1997; Souka et al, 1997, 1998; Snijders et al, 1995, 1998).

Recentemente, verificou-se que a associação deste parâmetro ecográfico com dados bioquímicos como a gonadotrofina coriónica humana- β (β -HCG) e a "pregnancy-associated plasma protein A" (PAPP-A) entre as 10-14 semanas numa mesma visita atingia um grau de detecção de 89% para a mesma taxa de falsos positivos (Spencer et al, 1999), o que constituiria uma alternativa a não ser descurada. No entanto, este procedimento acumula gastos pecuniários e não diminui a taxa de procedimentos invasivos, já que para obter uma taxa de falsos positivos de 1%, a taxa de detecção de trissomia 21 desce para 70%.

Sabe-se que a prevalência de cromossomopatias é mais elevada em fases precoces da gravidez (Yamamoto et al, 1979), pelo que qualquer exame de rastreio será tanto mais eficaz quanto mais cedo fôr realizado. A tentativa de explicar o fenótipo do síndrome associado à trissomia 21 apenas por uma alteração da sequência de um segmento de ADN parece insuficiente devido à natureza complexa e não-hierárquica dos sistemas morfogénéticos. Este síndrome é um exemplo de grande variabilidade de desenvolvimento, sobretudo marcado pela desaceleração (neotenia), associada a uma multiplicidade de anomalias de morfogénese incompleta (véstígios), atavismos, grande variabilidade morfométrica e assimetrias (Opitz & Gilbert-Barnes, 1990). Todas estas anomalias, o aumento do risco de morte pré-natal e de morbilidade pós-natal, desaceleração do crescimento, e desenvolvimento anormal do sistema nervoso central, da estrutura e função das gónadas, também característicos da maioria das aneuploidias, sugerem que a patogénese deste síndrome deve ser apreciada do ponto de vista de especiação e heterocronia. Experiências de engenharia transgénica que envolvam a sobreposição do "segmento de consenso" (21q22.1-22-3) poderão ajudar a decidir em que medida o fenótipo do síndrome de Down, e a sua manifes-

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

tação em 70% dos casos com TN aumentada, resulta do efeito aditivo de vários oligogenes pleiotrópicos com interacção epistática ou do efeito de "massa" secundário de um segmento específico 21q com influência epistática envolvendo vários locos de 21q e de outros cromossomas (Opitz & Gilbert-Barness, 1990). Os defeitos cardíacos associados poderão resultar de um atraso de desenvolvimento generalizado ou de um compromisso geneticamente determinado das células da crista neural pelo mesmo tipo de influências (Bacchus et al, 1987).

Embora o valor clínico da TN esteja amplamente demonstrado, a fisiopatologia deste marcador ecográfico transitório está ainda por definir e são várias as hipóteses em estudo: insuficiência cardíaca precoce, compressão do mediastino superior associada a hérnia diafragmática ou ao tórax estreitado das displasias esqueléticas, atraso ou alteração no desenvolvimento do sistema linfático, falência da drenagem linfática por limitação dos movimentos fetais em doenças neuromusculares, ou alteração da composição do colagénio do tecido conjuntivo (Souka et al, 1998).

Uma das hipóteses que tem ganho maior credibilidade é a participação da insuficiência cardíaca no acúmulo de líquido na face posterior do pescoço, numa fase da gravidez em que os rins fetais são ainda insuficientes para contrariar a retenção de fluidos. A associação entre a translucência da nuca aumentada e coração disfuncionante está implícita na elevada proporção de fetos, com cariótipo normal ou anormal, que apresentam translucência da nuca aumentada e malformações cardíacas e/ou dos grandes vasos (Hyett et al, 1996b, 1997 a,b, 1999). A presença de insuficiência cardíaca foi por nós evidenciada *in vivo* em casos clínicos que mostraram a existência de fluxo anormal no ducto venoso durante a contracção auricular em fetos com translucência da nuca aumentada e cariótipo anormal entre as 10-14 semanas (Figuras 25 e 26) (Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998 a,b; Huisman et al, 1997).

O objectivo do presente estudo foi assim aferir o possível contributo da avaliação Doppler do fluxo sanguíneo no ducto venoso para o rastreio de anomalias cromossómicas às 11-14 semanas de gestação.

Material e Métodos

Obtivemos em 486 fetos consecutivos, entre as 10 e 14 semanas de gestação, ondas de fluxo no ducto venoso recorrendo ao Doppler pulsado transvaginal ou

Capítulo 4

transabdominal, imediatamente antes da colheita de material fetal para a determinação do cariótipo. Em todos os casos a avaliação do risco para cromossomopatia foi realizada por uma combinação da idade materna e da translucência da nuca (Nicolaidis et al, 1992, Snijders et al, 1998), e, após aconselhamento do casal, este decidiu efectuar um teste diagnóstico invasivo.

A obtenção das ondas de fluxo no ducto venoso obedeceu a preceitos metodológicos estritos, considerando como plano ideal um plano para-sagital ventral direito do tronco fetal, durante períodos de quiescência fetal. A janela Doppler foi colocada de forma sistemática na porção média do ducto venoso de modo a evitar a contaminação pelo fluxo da veia umbilical, veia hepática direita e veia cava inferior (Montenegro et al, 1997b). A média de cinco ondas consecutivas, consideradas de boa qualidade, foi usada para medir o pico da velocidade durante a sístole ventricular (onda S) e a diástole ventricular (onda D), a velocidade durante a contração auricular (onda A) e o índice de pulsatilidade (IP). Avaliámos ainda as velocidades de fluxo sanguíneo na veia cava inferior e na veia umbilical.

Todos os casos com translucência da nuca superior ao percentil 95 para o comprimento crânio-caudal (Snijders, 1998) e aqueles com translucência da nuca inferior ao percentil 95 mas com fluxo ductal anormal, foram referenciados para um exame ecocardiográfico diferenciado às 14-16 semanas.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para determinar o significado das diferenças entre as medianas para o índice de pulsatilidade, e para as ondas S, D e A nos grupos com cariótipo normal e anormal. A análise estatística por regressão multivariada foi efectuada para determinar as variáveis com contributo independente significativo para distinguir entre estes dois grupos.

Resultados

A mediana para a idade materna foi de 35 (17-46) anos, a mediana para o comprimento crânio-caudal foi de 61 (38-84) mm e a mediana para a idade gestacional foi de 12 (10-14) semanas. A translucência da nuca foi inferior ao percentil 95 em 289 casos, situou-se entre o percentil 95 e 3,4 mm em 95 casos, entre 3,5 e 4,4 mm em 61 casos, e acima de 4,5 mm em 41 casos. O cariótipo fetal foi normal em 423 casos e anormal em 63 (12,9%), incluindo 38 casos de trissomia 21, 12 casos de trissomia 18, sete casos de trissomia 13, três casos de síndrome de Turner e três casos de triploidia. A incidência de anomalias cromossómicas foi tanto maior quanto

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

maior o valor da translucência da nuca: 1,7% (5 em 289) nos fetos com translucência da nuca inferior ao percentil 95, 11,6% (11 em 95) para uma translucência da nuca situada entre o percentil 95 e os 3,4 mm, 29,5% (18 em 61) para valores de TN de 3,5-4,4 mm e 70,7% (29 em 41) para valores de TN superiores ou iguais a 4,5 mm (Quadro 8).

Translucência da nuca	Cariótipo normal		Cariótipo anormal		
	Fluxo normal	Fluxo anormal	Fluxo normal	Fluxo anormal	Tipo de cromossomopatia
<percentil 95	281	3 (1a & 1b)	2	3	Trisomia 21 = 2 Trisomia 13 = 1 Trisomia 18 = 1 Triploidia = 1
Percentil 95 - 3.4 mm	83	1d	2	9	Trisomia 21 = 8c Trisomia 13 = 2c Triploidia = 1
3.5 - 4.4 mm	40	3 (1b)	2	16	Trisomia 21 = 16c Trisomia 13 = 1 Turner = 1c
≥ 4.5 mm	6	6 (5b)	1	28	Trisomia 21 = 12c Trisomia 18 = 11 Trisomia 13 = 3 Turner = 2 Triploidia = 1
TOTAL	410	13	7	56	

Quadro 8. Padrão do fluxo sanguíneo no ducto venoso em fetos com cariótipo normal e anormal de acordo com a translucência da nuca às 10-14 semanas de gestação. O fluxo está classificado em função da presença (normal) e ausência ou inversão (anormal) da velocidade durante a contração auricular. O tipo de cromossomopatia encontrado está discriminado. *a = morte intra-uterina às 15 semanas; b = malformação cardíaca major; c = um caso com fluxo normal; d = osteogênese imperfecta*

Capítulo 4

As ondas de fluxo foram obtidas com sucesso no ducto venoso em todos os casos, maioritariamente ao fim de três minutos. No grupo de fetos com cariótipo anormal, quando comparado com os fetos com cariótipo normal, a mediana da amplitude das ondas A, D e S foi significativamente menor e o índice de pulsatilidade significativamente maior (Quadro 9, Figuras 27-30). No entanto, a regressão multivariada demonstrou que apenas a amplitude da "onda" A contribuiu significativamente de forma independente para distinguir entre os fetos com cariótipo normal e anormal.

	Cariótipo normal	Cariótipo anormal	p
Idade materna (anos)	35 (17-46)	36 (22-45)	NS
Comprimento crânio-caudal (mm)	61 (38-84)	59 (40-84)	NS
Idade gestacional (semanas)	12 (10-14)	12 (10-14)	NS
Translucência da nuca (mm)	2,0 (0,7-13,2)	4,4 (1,4-16,2)	<0,0001
Onda S (cm/s)	31 (7-57)	28,1 (15-48)	<0,05
Onda D (cm/s)	26 (5-48,1)	21 (10-41,5)	<0,01
Onda A (cm/s)	5 (-15-21)	-6,2 (-16-15)	<0,0001
Índice de Pulsatilidade	1,2 (0,6-3,3)	2,3 (0,8-7,7)	<0,0001

Quadro 9. Valores da mediana (intervalos) para a idade materna, parâmetros ecográficos e Doppler no ducto venoso em fetos com cariótipo normal e anormal. NS - diferença não significativa. p - probabilidade.

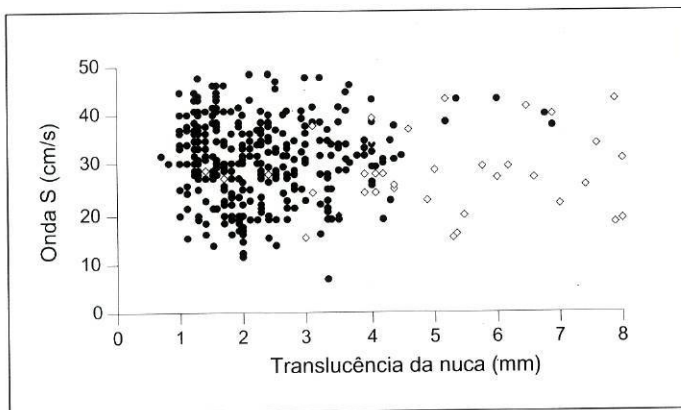


Figura 27 - Relação entre a amplitude da onda S obtida no ducto venoso e o valor da translucência da nuca, avaliada entre as 11-14 semanas, em fetos com cariótipo normal (•) e anormal (◊).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

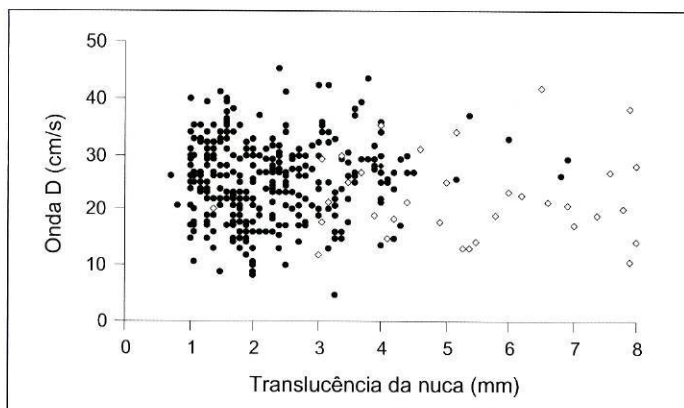


Figura 28 - Relação entre a amplitude da onda D obtida no ducto venoso e o valor da translucência da nuca, avaliada entre as 11-14 semanas, em fetos com cariótipo normal (●) e anormal (◊).

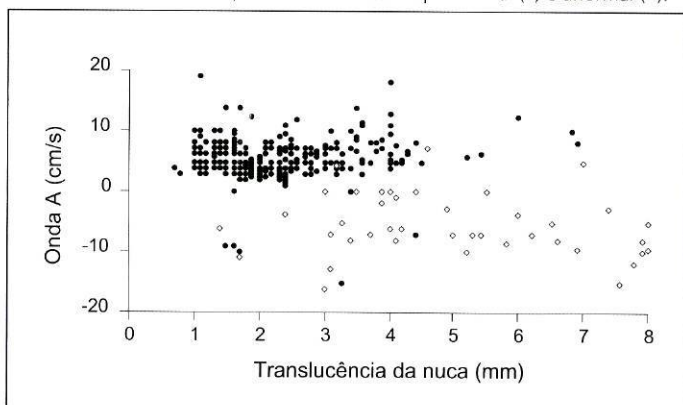


Figura 29 - Relação entre a amplitude da onda A obtida no ducto venoso e o valor da translucência da nuca, avaliada entre as 11-14 semanas, em fetos com cariótipo normal (●) e anormal (◊).

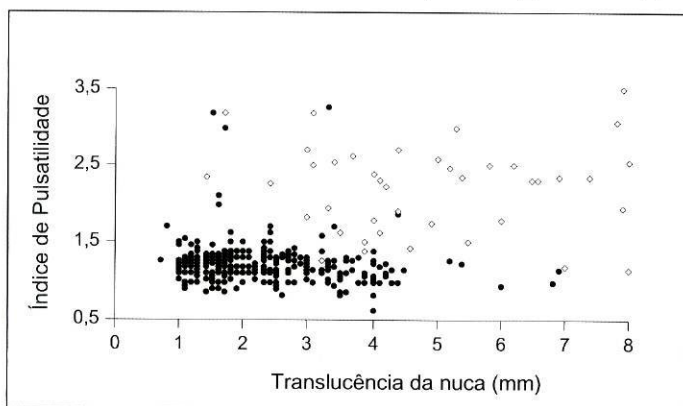


Figura 30 - Relação entre índice de pulsatilidade, derivado da onda de fluxo obtida no ducto venoso, e o valor da translucência da nuca, avaliado entre as 11-14 semanas, em fetos com cariótipo normal (●) e anormal (◊).

Capítulo 4

O fluxo ausente ou invertido durante a contracção auricular (Figuras 25 e 26) foi observado no ducto venoso em 88,9% (58 dos 63) fetos com cariótipo anormal e em 3,1% (13 dos 423) fetos com cariótipo normal (Quadro 8). Em oito dos 13 fetos com cariótipo normal e fluxo ausente ou invertido foram detectados defeitos cardíacos major na ecocardiografia realizada às 14-16 semanas. Com excepção de um caso, os pais optaram por proceder à terminação da gravidez. Nesse caso de trissomia 21 com translucência da nuca de 5,5 mm às 13 semanas em que os pais decidiram continuar a gravidez, a repetição da ecografia às 15 semanas demonstrou a resolução da translucência, a normalização do fluxo no ducto venoso e a normalidade do coração e grandes vasos.

Nos fetos com cariótipo anormal, o único achado consistente foi a ausência ou inversão da onda A no ducto venoso. Relativamente à veia umbilical, em alguns destes casos foi encontrada pulsatilidade dícrota, e na veia cava inferior, uma onda A marcadamente aumentada, atingindo um valor sobreponível ao do fluxo anterógrado. No entanto, ambos os achados não foram encontrados sistematicamente nos casos de cromossomopatia.

Discussão

A premência de um rastreio de cromossomopatias eficaz e atempado é colocada pela elevada incidência de cromossomopatias em fases precoces da gravidez. Burgoyne e colaboradores (1991) calcularam que 52% dos abortamentos espontâneos depois das sete semanas dever-se-iam a cromossomopatias, enquanto Hook (1981) estimou que a prevalência de cromossomopatias nos abortamentos antes das 28 semanas seria de 39,9%, e de 5,75% nas mortes fetais depois das 28 semanas. A taxa calculada para o conjunto das mortes fetais é de 35,8%. Uma distribuição similar foi descrita por Boué et al (1985). Com o aperfeiçoamento das técnicas de cariotipagem, a prevalência de cromossomopatias encontrada é ainda mais elevada, variando entre 29,2% e 69,8% (mediana 46,6%) nos abortamentos do 1º trimestre da gravidez; verificou-se que 94,4% dos embriões com um comprimento embrionário < 31 mm apresentavam alterações cromossómicas (Byrne et al, 1985). Num trabalho muito recente, Morris e colaboradores (1999) demonstram que a proporção de fetos com trissomia 21 que são perdidos até termo, após realização da biópsia das vilosidades coriônicas, é de 43%, enquanto as perdas fetais em fetos com trissomia 21 após a amniocentese é de 23% (esta é realizada em média 3 semanas mais tarde) (Morris et al, 1999). Estes resultados implicam uma maior atenção para não

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

sobrestimar a taxa de detecção dos fetos afectados por cromossomopatia quando se usa um teste de rastreio.

Nos recém-nascidos vivos de mães com idade inferior a 35 anos, independentemente da idade gestacional, 30-73% das cromossomopatias encontradas são aneuploidias (mediana de 53%), enquanto em recém-nascidos de mães com idade superior a 35 anos a proporção de aneuploidias é de 81% (Ferguson-Smith & Yates, 1984). Das aneuploidias, 36-71% (mediana = 56%) envolvem duplicações dos cromossomas X ou Y (por exemplo, XXY, XYY), excepto nos filhos de mães com idade superior a 35 anos em que a maior incidência é de trissomias com um decréscimo da incidência de polissomias sexuais em 17%. Cerca de 2-18% das aneuploidias são monossomias X (45, XO), enquanto a incidência nos filhos de mães mais velhas é de 2% (Ferguson-Smith & Yates, 1984). As trissomias autossómicas representam 13-28% (mediana = 22%) de todas as cromossomopatias excepto nos filhos de mulheres mais velhas em que atingem 64%. Os restantes 27-51% (mediana = 36%) constituem anomalias estruturais euplóides (translocações, deleções).

Nos abortamentos espontâneos e induzidos antes das 20 semanas, as aneuploidias representam 81-100% (mediana = 95%) de todas as anomalias cromossómicas (Hoffman, 1995). Discriminando, do conjunto destas aneuploidias, 10-35% (mediana = 21%) são triploidias e tetraploidias, e 0-26% (mediana = 21%) são monossomias X, maioritariamente letais *in utero*. Em termos de sobrevivência, cerca de 1% dos fetos trissómicos (70% das trissomias 21, 32% das trissomias 18, 58% das trissomias 13 e 25% das monossomias X), 30% dos fetos com anomalias euplóides e 80% daqueles com polissomias sexuais sobrevivem ao período fetal (Hook, 1978, 1983). A mortalidade é ainda maior antes das 5 semanas de gestação (Alberman & Creasy, 1977; Golbus, 1981).

A translucência da nuca (TN) tem-se imposto, cada vez com maior pertinência científica, como um marcador útil no rastreio de cromossomopatias (Nicolaidis et al, 1992; Snijders et al, 1995; Hafner et al, 1995, 1998; Taipale et al, 1997; Snijders et al, 1998). Um estudo multicêntrico recente, que envolveu 100.000 gravidezes, demonstrou que em 72% dos fetos com trissomia 21 a TN se situava acima do percentil 95, e que a taxa de rastreio de cromossomopatias, usando uma combinação da idade materna e da TN conseguia identificar 77% das gravidezes afectadas para uma taxa de falsos positivos de 5% (Snijders et al, 1998). A riqueza deste marcador situa-se, no entanto, para além do rastreio de aneuploidias fetais, e verifica-se que à medida que o valor da TN aumenta, é maior o risco de abortamento e morte perinatal (Souka et al, 1998) (Quadro 10).

Capítulo 4

Translucência da nuca (mm)	Total (n)	Terminação da gravidez		Morte intra-uterina	Morte pós-natal	Recém-nascidos vivos
		Total	Anormal			
P95-3,4	3423	49	36	47	29	3298 (96,3%)
3,5-4,4	448	23	14	9	4	412 (92,0%)
4,5-5,4	138	13	8	4	3	118 (85,5%)
5,5-6,4	48	13	7	4	0	31 (64,6%)
≥ 6,5	59	21	12	10	2	26 (44,4%)
Total	4116	119	77	74	38	3885 (94,4%)

Quadro 10. Resultado da gravidez de 4116 fetos cromossomicamente normais com translucência nucal aumentada às 10-14 semanas de gestação (Souka et al, 1998).

A consideração destes factos deve ser incluída no aconselhamento dos pais de fetos com TN aumentada e deve traduzir-se num sinal de alarme que resulte na programação do seguimento apropriado destas gravidezes. Deve, aliás, ser enfatizado que a TN só por si não é indicativa de anomalia fetal, e que uma vez excluída uma alteração cromossómica, cerca de 90% das gravidezes com $TN < 4,5$ mm vão resultar num recém-nascido vivo e saudável; já as taxas de recém-nascidos vivos encontradas para os fetos com valores de TN entre 4,5-6,4 mm e superiores a 6,5 mm são de 75% e 45%, respectivamente (Quadro 10).

O significado clínico da TN aumentada tem vindo a consolidar-se e tem-se estabelecido como uma alternativa eficaz ao rastreio bioquímico no soro materno durante o 2º trimestre da gravidez (Cuckle et al, 1995; Palomaki et al, 1997; Thilaganathan, 1999): a combinação da idade materna com os níveis de alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriónica humana beta livre (β -HCG) e estriol não conjugado permite identificar 65% das gravidezes afectadas para uma taxa de falsos positivos de 5% (Spencer et al, 1992 a,b, 1994; Macri et al, 1994, 1996).

O interesse no rastreio de cromossomopatias, mais prevalentes em fases mais precoces da gravidez, com o intuito de minimizar o trauma físico e emocional para os pais, deslocou-se do 2º para o 1º trimestre. De todos aqueles marcadores bioquímicos investigados, apenas a β -HCG (Spencer et al, 1992; Spencer, 1997) e a PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) (Brambati et al, 1991; Wald et al, 1996) demonstraram algum interesse clínico. Estudos retrospectivos estimaram que a combinação da idade materna com a β -HCG e PAPP-A séricos no 1º trimestre da gravidez

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

proporciona uma taxa de detecção de cromossomopatias de cerca de 60-65% para uma taxa de falsos positivos de 5% (Wald et al, 1996). Num outro estudo retrospectivo de 210 casos de trissomia 21 e de 946 fetos, usados como grupo-controlo, procedeu-se à avaliação dos níveis de β -HCG e PAPP-A entre as 10-14 semanas de modo a definir o impacto do rastreio bioquímico combinado com o valor da TN, obtidos na mesma visita médica (Spencer et al, 1999): assim, para uma taxa de falsos positivos de 5%, a taxa de detecção da trissomia 21 foi de 89%, enquanto que para uma taxa fixa de 1% de falsos positivos, a taxa foi de 70%. A mediana para a β -HCG foi de 2,25 MoM e de 0,51 MoM para o PAPP-A, e verificou-se que estes dois parâmetros não são correlacionáveis com a TN (Brizot et al, 1994, 1995). Estes resultados estão de acordo com as estimativas de Cuckle (1997) e Orlandi et al (1997) para a mesma combinação (87%) e são melhores que os de Wald e Hackshaw (1997).

Dustan e Nix (1998) propuseram recentemente um método para comparar taxas de detecção entre o 1º e 2º trimestres, incluindo a taxa de perdas fetais. Essencialmente, para que um teste de rastreio no 1º trimestre seja considerado superior a um do 2º trimestre, é necessário que a taxa de detecção seja pelo menos 8,3% superior. Inequivocamente, se se considerarem apenas os parâmetros bioquímicos no 1º trimestre (detecção de 67%), estes não se revelaram melhores que os parâmetros bioquímicos isolados no 2º trimestre (detecção de 65%). No entanto, se se considerar a taxa de detecção proporcionada pela combinação da TN e bioquímica (detecção de 89%), verifica-se que a sua sensibilidade é consideravelmente superior ao rastreio bioquímico do 2º trimestre. A disponibilidade de uma nova tecnologia (emissão pelo criptato) veio permitir a avaliação da β -HCG e do PAPP-A em menos de trinta minutos (Mathis, 1995), de tal forma que é possível numa única visita (conceito de "one-stop clinic") combinar as informações ecográficas e bioquímicas para aconselhamento precoce do casal.

No feto, o excesso de líquido tende a acumular-se na face posterior do pescoço de forma similar ao que ocorre mais tarde na vida extra-uterina no edema dos membros inferiores. Tal como no edema dos membros inferiores, esta acumulação de fluido pode traduzir a fase terminal de várias condições patológicas, tal como a insuficiência cardíaca.

O ducto venoso, com a sua estrutura tipo esfinteriana (Figura 10), é um importante regulador da circulação fetal, assegurando um acesso preferencial de sangue maximamente oxigenado a territórios nobres, como sejam as circulações coronária e cerebral. O tipo de fluxo no ducto venoso caracteriza-se por velocidades

Capítulo 4

elevadas, sempre com sentido anterógrado (Figura 16), em contraste com as outras veias pré-cordiais (como a veia cava inferior e as veias hepáticas) que apresentam menor velocidade e maior distensibilidade e fluxo caracteristicamente retrógrado durante a contracção auricular. Um dos acidentes na onda de fluxo deste vaso ("onda" A) é particularmente sensível a alterações da função cardíaca. Nomeadamente em situações de insuficiência cardíaca, com ou sem defeitos cardíacos, avaliadas no 3º trimestre, foi observado fluxo ausente ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular (Kiserud et al, 1993, 1994, Hecher et al, 1995, Areias et al, 1998a).

Os resultados do nosso estudo demonstraram a possibilidade de avaliar o fluxo no ducto venoso por Doppler às 10-14 semanas de gestação quer por via transabdominal quer por via transvaginal. Estes estudos foram efectuados por ecografistas experientes num centro de Medicina Fetal mas é pouco provável que a avaliação do fluxo no ducto venoso venha a ser efectuada por rotina no exame ecográfico de 1º trimestre. No entanto, os nossos resultados sugerem que a avaliação do fluxo ductal poderá vir a ser um método válido e útil, como exame de 2º nível, para reduzir a taxa de falsos positivos no rastreio de cromossomopatias, derivada da combinação da idade materna e da translucência da nuca, e, deste modo, diminuir o número de procedimentos invasivos diagnósticos.

A nossa observação, de fluxo ausente ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular no grupo de fetos com cariótipo anormal entre as 10-14 semanas de gestação (Figuras 25 e 26), pode ser atribuída a insuficiência cardíaca de instalação precoce, na maior parte dos casos devida a um defeito cardíaco subjacente.

Apresentam-se exemplos das cromossomopatias mais frequentes e a sua associação com TN aumentada e fluxo anormal no ducto venoso (Matias et al, 1998a). O primeiro caso diz respeito a um feto em que se detectou às 13 semanas a existência de uma megabexiga e uma TN de 4 mm, acompanhada de pulsatilidade na veia umbilical, fluxo retrógrado aumentado na veia cava inferior e "onda" A retrógrada no ducto venoso, sendo a frequência cardíaca fetal normal (165 bpm) (Figura 31a). A amniocentese revelou uma trissomia 13 e os pais decidiram terminar a gravidez. Foi realizada autópsia que constatou o atraso de crescimento intra-uterino e a megabexiga. Para além de anomalias cranio-faciais, encontrou-se ainda polidactilia, pé boto, microcólon e hidronefrose moderada bilateral. Identificaram-se ainda lesões sugestivas de isquemia crónica e recente e microcalcificações no fígado e no coração (Figuras 31 b, c). No fígado, encontraram-se lesões de necrose confluyente, enquanto no coração as lesões isquémicas encontradas eram predominantemente sub-endocárdicas e localizadas ao ventrículo direito, notando-se ainda um espessamento sub-endocárdico focal (Figura 31c).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

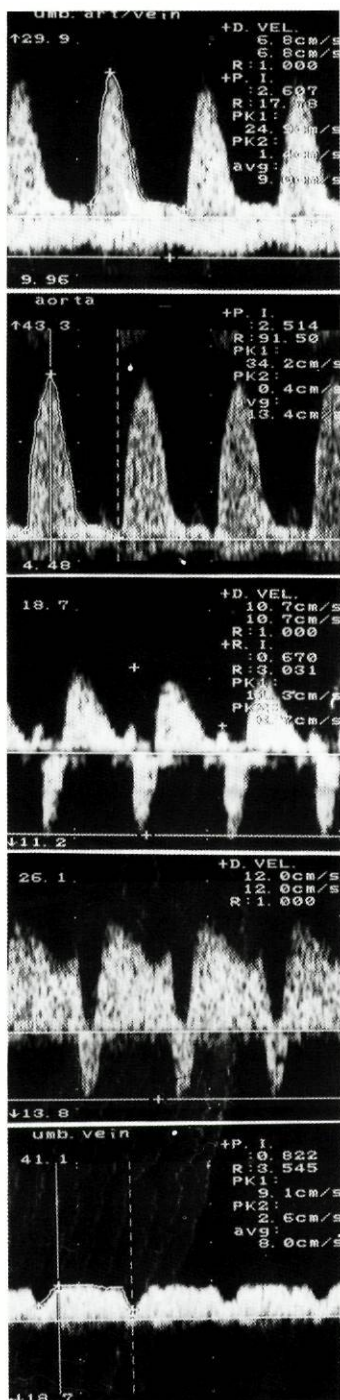


Figura 31a. Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler na artéria umbilical, artéria cerebral média, veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical (por ordem decrescente) às 13 semanas de gestação num caso de trissomia 13. Frequência cardíaca fetal = 165 batimentos por minuto; translucência da nuca = 4 mm.

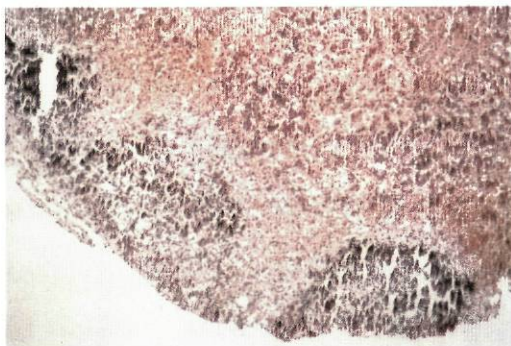


Figura 31b. Corte histológico evidenciando enfarte com microcalcificações no fígado do feto com trissomia 13 (hematoxilina-eosina, x 14).

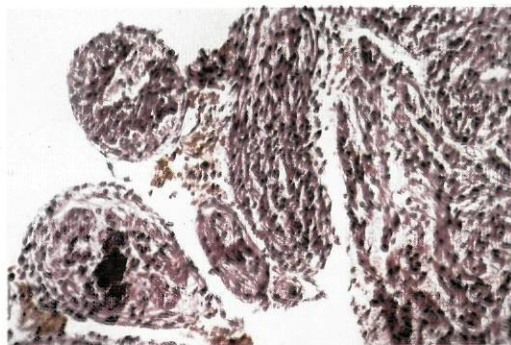


Figura 31c. Corte histológico evidenciando enfarte com microcalcificações no ventrículo direito do feto com trissomia 13 (hematoxilina-eosina, x 37).

Capítulo 4

O segundo caso corresponde a um feto de 12 semanas que apresentava uma TN de 4,4 mm e bradicardia (127 bpm) (Figura 32a). Identificou-se um onfalocelo e um defeito auriculo-ventricular (Figura 32a). A nível hemodinâmico notou-se pulsatilidade na veia umbilical e fluxo invertido no ducto venoso durante a contração auricular (Figura 32a). A amniocentese foi compatível com uma trissomia 18 e o casal optou pela terminação da gravidez. O exame necrópsico confirmou os dois achados ecográficos, sendo que o defeito auriculo-ventricular apresentava características compatíveis com uma forma completa. Este exame revelou ainda uma displasia dos dois folhetos da válvula pulmonar (Figura 32b). Entre outras anomalias encontradas contam-se micrognatia, clinodactilia, "rocker-bottom foot", lobulação anormal dos pulmões, um divertículo de Meckel e circunvoluções cerebrais anormais.

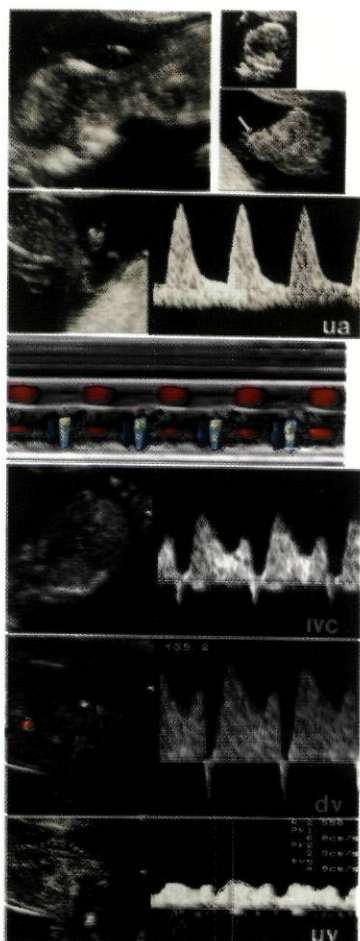


Figura 32a. Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler na artéria umbilical, na válvula tricúspida, veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical (por ordem descendente) às 12 semanas de gestação num caso de trissomia 18. Frequência cardíaca fetal = 127 batimentos por minuto; translucência da nuca = 5,3 mm. Note-se a presença do defeito auriculo-ventricular e de onfalocelo nas duas figuras superiores.

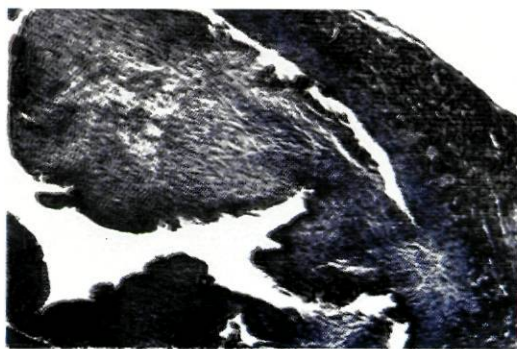


Figura 32b. Evidência de válvula pulmonar displásica no feto com trissomia 18 (hematoxilina-eosina, x 14).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

O terceiro caso refere-se a um feto observado às 12 semanas com TN aumentada (TN = 10 mm) e frequência cardíaca fetal normal (147 bpm) (Figura 33a). O estudo hemodinâmico apenas revelou alterações na onda de fluxo do ducto venoso (velocidade ausente durante a contracção auricular) (Figura 33a). Detectou-se ainda um defeito auriculo-ventricular (Figura 33b). A amniocentese realizada revelou uma trissomia 21, tendo a gravidez sido terminada a pedido do casal. O exame anatomo-patológico confirmou o defeito septal auriculo-ventricular completo (Figuras 33 c, d). Encontraram-se ainda outros estigmas de trissomia 21 tais como fendas palpebrais obliquadas, tecido laxo em excesso na região posterior do pescoço e prega palmar única.

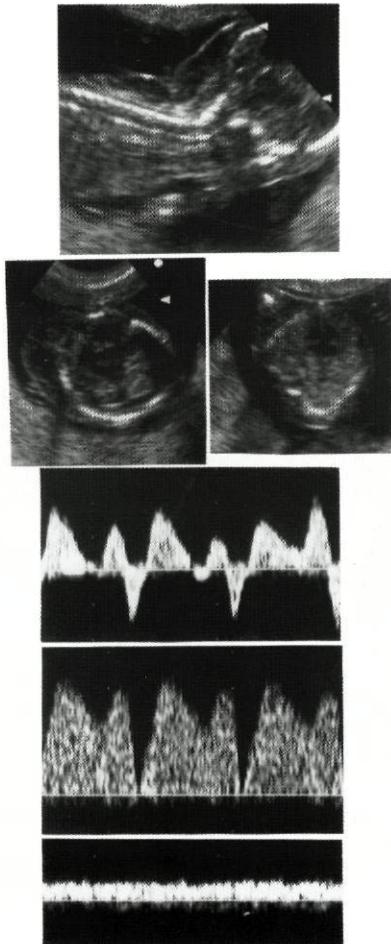


Figura 33a. Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler na veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical (por ordem descendente) às 12 semanas de gestação num caso de trissomia 21. Frequência cardíaca fetal = 147 batimentos por minuto; translucência da nuca = 10 mm.



Figura 33b. Imagem ecográfica em modo B, obtida no mesmo feto com trissomia 21 às 12 semanas, que põe em evidência um defeito auriculo-ventricular septal completo, posteriormente confirmado na autópsia.

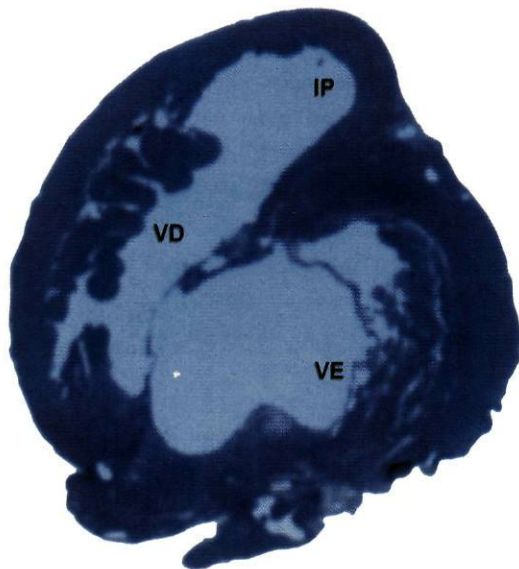


Figura 33c. Corte histológico longitudinal efectuado imediatamente abaixo da cruz do coração que mostra uma forma completa de defeito septal aurículo-ventricular no mesmo feto (Tricrômico de Masson, x 6,6). VD- ventrículo direito; VE- ventrículo esquerdo; IP- infundíbulo pulmonar.

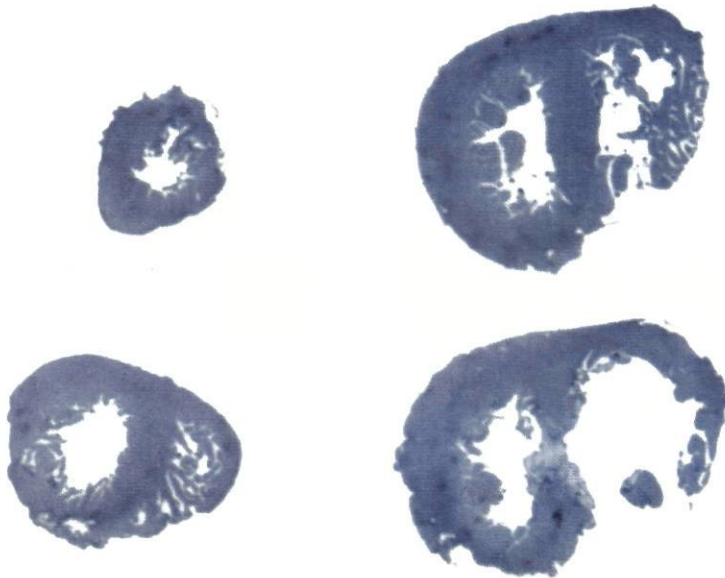


Figura 33d. Cortes histológicos transversais efectuados desde o ápex do coração até ao início do defeito septal aurículo-ventricular no mesmo feto (Tricrômico de Masson, x 6,6).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

A assumpção de que a TN aumentada pode ser uma tradução de insuficiência cardíaca de instalação precoce ganhou ainda mais relevo quando encontramos fluxo anormal no ducto venoso de oito fetos com cariótipo normal e defeito cardíaco major (Matias et al, 1999a). No entanto, este achado não foi sistemático. Num estudo anatomo-patológico de 60 fetos com trissomia 21, com translucência da nuca aumentada, defeitos cardíacos major foram encontrados em cerca de 60% dos fetos (Hyett et al, 1997a,b). Da mesma forma, no nosso estudo verificou-se que quando os pais optaram por não interromper a gravidez, num caso de translucência da nuca aumentada e fluxo ductal anormal às 13 semanas, não foi encontrado qualquer defeito cardíaco nas ecocardiografias realizadas posteriormente nem na ecocardiografia pós-natal. Mais ainda, na ecografia realizada às 15 semanas, não só se observou a regressão da translucência da nuca aumentada como o fluxo no ducto venoso se normalizou. Achado similar foi descrito por Huisman et al (1997) que refere um caso de trissomia 18 com translucência da nuca aumentada às 13 semanas e fluxo invertido no ducto venoso; posteriormente foi diagnosticado um defeito auriculo-ventricular, apesar da normalização da translucência da nuca e do fluxo ductal às 16 semanas.

Estes resultados sugerem que um fluxo ductal anormal pode ser encontrado num feto com cariótipo anormal na ausência de um defeito cardíaco, e que o fluxo ductal anormal parece ser também um fenómeno transitório. É assim lícito aventar a hipótese de que fetos com cromossomopatia e/ou defeitos cardíacos, podem apresentar uma anomalia funcional temporária dos ventrículos e/ou do próprio ducto (Hyett et al, 1996a, Montenegro et al, 1997a, Matias et al, 1998a,b, 1999a). Esta hipótese necessita obviamente de ser consubstanciada em estudos mais abrangentes de fetos cromossomicamente normais com defeitos cardíacos (com translucência da nuca normal e aumentada) e de fetos com cariótipo anormal com translucência da nuca normal (com ou sem defeitos cardíacos).

É importante considerar o facto de a nossa população ter sido pré-seleccionada, já que as pacientes foram sujeitas primeiramente à avaliação do risco de cromossomopatias pela associação da idade materna e translucência da nuca, e, conseqüentemente, a maioria dos fetos com cariótipo anormal apresentava translucência da nuca aumentada. Deste modo é inadequado inferir do valor do padrão de fluxo ductal como um instrumento primário de rastreio de cromossomopatias. Contudo, os nossos resultados apontam a avaliação do fluxo sanguíneo no ducto venoso como podendo ter um papel de destaque como método de rastreio de segunda linha, a ser adoptado em centros de referência.

Capítulo 4

Nos Estados Unidos da América e na Europa Ocidental o valor mediano da idade materna é de 27 anos e a prevalência da trissomia 21 é, às 12 semanas de gestação, de aproximadamente um em 400 (Snijders et al, 1995). Se considerarmos uma amostra populacional representativa de 20.000 grávidas, e se utilizarmos no rastreio da trissomia 21 a combinação da idade materna, da bioquímica materna e da translucência da nuca fetal, 1000 gravidezes vão ser classificadas como sendo de alto risco (a prevalência da TN aumentada na população geral é de 5%), e este grupo incluirá 45 (90%) dos 50 casos estimados como estando afectados de trissomia 21. Uma das opções possíveis para este grupo de 1000 grávidas consideradas de alto risco para cromossomopatias é levar a cabo um teste invasivo, que possa vir a detectar os 45 dos 50 casos de trissomia 21; no entanto, esta opção poderá implicar uma perda de 10 gravidezes como complicação inerente ao próprio procedimento invasivo.

Uma opção alternativa é realizar a avaliação Doppler do fluxo ductal entre as 11-14 semanas de gestação nas 1000 gravidezes de elevado risco e reservar o procedimento invasivo apenas para aqueles fetos que apresentem fluxo anormal no ducto venoso. De acordo com os nossos resultados preliminares, tal medida poderá vir a reduzir a necessidade de procedimentos invasivos para menos de 0,5% (a serem efectuados em cerca de 3%, ou seja, em 29 das 995 gravidezes de alto risco mas com fetos cromossomicamente normais, e em 95% ou 43 das 45 gravidezes com fetos afectados por trissomia 21) a expensas de uma pequena perda de sensibilidade (cerca de 7%, isto é, um decréscimo dos estimados 90% para 83%) na detecção de trissomia 21.

Em conclusão, a avaliação Doppler do padrão da onda de fluxo sanguíneo no ducto venoso poderá vir a ser utilizada como um método de selecção daquelas grávidas consideradas de alto risco para cromossomopatia (após o rastreio combinado do 1º trimestre) a quem deveria ser oferecido um teste invasivo. Tal medida poderá assim identificar cerca de 80% dos fetos afectados por trissomia 21 ou outro tipo de cromossomopatia, após um teste invasivo efectuado em menos de 0,5% da população grávida, com a consequente redução na perda desnecessária de fetos normais e nos custos elevados do diagnóstico pré-natal.

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

4.2.1. Discussão com os revisores

O objectivo do presente estudo foi estabelecer uma relação entre alterações precoces no padrão de fluxo venoso e a causa da translucência da nuca aumentada nos casos de fetos com cromossomopatias. Pretendeu-se assim, de forma indirecta, analisar a possível associação entre a translucência da nuca aumentada e a sua relação causal com a disfunção cardíaca precoce.

O trabalho suscitou, por parte dos revisores, as seguintes críticas:

1. *É posto grande ênfase no facto dos parâmetros medidos no ducto venoso estarem dentro ou fora de um "intervalo normal", mas não é clara a forma como esses "intervalos de normalidade" foram calculados. Na prática clínica como é que se pode interpretar de forma simples e acessível o significado dos parâmetros fluxométricos avaliados no ducto venoso?*

O objectivo deste estudo não foi o de criar valores de referência normais para cada um dos parâmetros fluxométricos avaliados no ducto venoso, mas sim o de estabelecer a forma como cada um destes parâmetros varia com o valor da translucência da nuca. É evidente que se constata uma distribuição diferente dos valores da velocidade registada no ducto venoso durante a contracção auricular nos fetos com cariótipo normal ou fenotipicamente normais, quando comparados com aqueles fetos com translucência da nuca aumentada e cromossomopatia.

Deste modo, quando se recorre à análise estatística usando o teste de Mann-Whitney para comparar as velocidades medidas no ducto venoso durante a contracção auricular (onda A) entre fetos fenotipicamente/cromossomicamente normais e fetos com cariótipo anormal, verifica-se a existência de diferença estatisticamente significativa ($3,9 \pm 2,7$ cm/s versus $0,6 \pm 0,7$ cm/s, $p=0,001$).

A representação gráfica, em que se projecta o parâmetro fluxométrico em questão contra o valor da translucência da nuca, clarifica também o poder dos resultados apresentados: a velocidade durante a contracção auricular está diminuída, ausente ou invertida nos casos em que o cariótipo é anormal. O recurso, por exemplo, ao teste exacto de Fisher, mais não faz do que comparar duas variáveis contínuas (arbitrariamente) dicotomizadas e não tem em conta diferenças de idade gestacional.

Capítulo 4

2. *A trissomia 18 está correntemente associada com defeitos septais ventriculares. Não há, no entanto, referência na literatura à associação de trissomia 18 e defeito septal auriculo-ventricular completo. Trata-se de um achado original?*

Não é surpreendente a inexistência de relatos de defeito auriculo-ventricular completo em associação com a trissomia 18, já que a realização de autópsias em material relativo ao 1º trimestre da gravidez é rara, ao mesmo tempo que escasseiam Patologistas do Desenvolvimento experientes. Neste período da gravidez, a trissomia 18 associa-se em 80-90% com cardiopatias (Hoffman J.I.E. *Incidence of congenital heart disease: prenatal incidence. Pediatr Cardiol* 1995, 16: 155-165). Desta forma, se se pretender definir a panóplia de cardiopatias que mais frequentemente se associam com determinada cromossomopatia, é mandatária a aquisição de habilitações específicas para a realização de autópsias no 1º trimestre da gravidez.

A avaliação epidemiológica das mortes fetais numa determinada população poderá vir a representar uma fonte importante de informações credíveis sobre as possíveis causas de doença e dismorfologia ante-natal. Esta informação é vital para decidir o melhor investimento dos recursos disponíveis de modo a tratar melhor ou a prevenir doenças numa base local, e até a resolver aspectos medico-legais.

3. *Os sinais de enfarte que foram descritos neste caso da trissomia 13 podem ser atribuídos ao processo de terminação da gravidez e poderiam ter ocorrido antes da morte intra-uterina do feto. Como se podem interpretar as evidências fluxométricas de insuficiência cardíaca, nomeadamente a existência de fluxo retrógrado no ducto venoso durante a contracção auricular, neste coração com sinais de enfarte do miocárdio?*

A existência de microcalcificações no tecido miocárdico do ventrículo direito, associadas com espessamento focal endocárdico do mesmo ventrículo, são sinais que evidenciam uma sobrecarga cardíaca que se foi instalando progressivamente e não de uma forma aguda, súbita. Desta forma, o enfarte ventricular não tem características de instalação recente e parece traduzir uma disfunção cardíaca de agravamento progressivo que acaba por determinar a morte fetal.

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

4. No caso 1, referente à trissomia 13, não seria possível atribuir a morte fetal a infecção intra-uterina?

Em todos os casos apresentados foi realizado no 1º trimestre o rastreio das infecções mais frequentes com consequências fetais. Mais ainda, a exclusão de lesões inflamatórias da placenta e do feto é realizada por rotina no exame necrópsico do produto de abortamento. Desta forma, pôde excluir-se a causa infecciosa como responsável pela disfunção cardíaca detectada precocemente na gravidez.

5. Um total de 65 gravidezes unifetais foram estudadas prospectivamente, no estudo preliminar de Montenegro et al (1997). Baseando-nos na incidência reportada de translucência da nuca >3mm (17/65) parece evidente que esta população corresponde a um grupo seleccionado de gravidezes de alto risco. Será que a avaliação da fluxometria no ducto venoso é apenas aplicável a uma população obstétrica de alto risco?

A medição da translucência da nuca começou a ser realizada por rotina no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia a partir de Maio de 1995. Neste estudo, que apresenta resultados ainda preliminares, os primeiros 48 casos em que um plano longitudinal correcto foi obtido, foram recrutados para avaliação do fluxo no ducto venoso pela técnica Doppler. Da mesma forma foram recrutados prospectivamente os primeiros 17 casos de translucência da nuca aumentada e também nestes avaliado o fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas. Nos estudos realizados subsequentemente esta avaliação foi realizada de forma sistemática em todas as grávidas referidas para a realização de ecografia do 1º trimestre, de forma a que os resultados possam vir a ser aplicados à população em geral. Para poder tirar conclusões quanto à sensibilidade deste teste quando aplicado à população em geral, um número muito maior de casos foi necessário (Matias et al, 1998b).

4.3. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e cardiopatias

Os defeitos cardíacos constituem a malformação congénita mais frequente, variando a sua prevalência entre 3 e 8 por 1000 gravidezes (Mitchell & Korones, 1971; Ferencz et al, 1985; Hoffmann, 1995). São ainda responsáveis por 20% da mortalidade perinatal e 50% da mortalidade infantil provocada por anomalias congénitas. Um factor importante a considerar quando se pretende avaliar a prevalência global de cardiopatias congénitas é o facto de esta ser mais elevada naqueles fetos que vão morrer *in utero* do que em recém-nascidos vivos. Esta prevalência varia entre 5 por 1000 e 395 por 1000, dependendo maioritariamente da idade gestacional em que a morte fetal ocorreu. Conhecendo-se esta condicionante, é necessário ter em conta o viés substimador introduzido nas taxas de prevalência de cardiopatias congénitas correntemente utilizadas.

Uma elevada proporção das perdas fetais precoces (consideradas grosseiramente entre os 24-109 dias após a concepção) está associada com cromossomopatias (2,6-6,4%, mediana = 4,5%, em contraste com a menor taxa de cromossomopatias à nascença, que se calcula variar entre 0,30 e 2,27%, mediana = 0,67%). Dividindo a gravidez em dois períodos, um antes das 28 semanas e um após as 28 semanas, Hook (1981) avaliou o resultado de cinco trabalhos e concluiu que 39,9% dos abortamentos espontâneos que ocorrem no primeiro grupo estão associados com cromossomopatias, enquanto as mortes fetais do segundo grupo só em 5,75% se relacionavam com defeitos cromossómicos (Hook, 1981). Neste trabalho a proporção mais elevada (50%) situou-se entre as 8 e 15 semanas. Mais recentemente, como resultado do aperfeiçoamento das técnicas de cariotipagem, a proporção de cromossomopatias encontradas no 1º trimestre da gravidez foi ainda mais elevada (29,2-69,8%) (Curry, 1992), tendo sido definida como 94,4% em embriões com um comprimento inferior a 31 mm (Byrne, 1985).

As implicações destes dados na interpretação da prevalência das cardiopatias congénitas é complexa. As cromossomopatias são responsáveis por 5% das cardiopatias congénitas nos nados-vivos. Até agora pouca ou nenhuma atenção foi devotada a investigar a existência de cardiopatias nos produtos de abortamento com cromossomopatia, e da mesma forma, a maioria dos trabalhos sobre defeitos cardíacos nos abortos não incluiu o estudo do cariótipo fetal. Muitos destes abortos encontram-se em más condições de conservação, já com tecido fetal parcialmente reabsorvido ou demasiado macerado, possuindo um tamanho diminuto que requer uma diferenciação extrema do Patologista. De qualquer modo, é muito provável que a prevalência de cardiopatias congénitas seja mais elevada em abortamentos preco-

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

ces, devido à significativa associação com cromossomopatias (Mikamo, 1970; Boué & Boué, 1973; Poland & Lowry, 1974; Yasuda & Poland, 1975; Hook, 1978; 1983; Gerlis, 1985; Gembruch et al, 1997).

Deste modo, calcula-se que se fosse realizada ecocardiografia fetal por rotina às 18 semanas, as malformações cardiovasculares associadas com os quatro tipos mais frequentes de aneuploidias (trissomias 21, 18, e 13 e monossomia X) referidas no Baltimore-Washington Infant Study (Ferencz et al, 1985) teriam subido de 188 para 289 (Berg et al, 1988). Mais ainda se a ecocardiografia fetal fosse realizada em fases mais precoces da gravidez (às 14-16 semanas), o número de cardiopatias congênitas encontradas seria ainda maior. Quando se compara a distribuição de defeitos cardíacos em nados-mortos (Chinn et al, 1989) e recém-nascidos vivos (Samanek et al, 1985) encontra-se indiscutivelmente uma maior prevalência de coarctação da aorta e certas lesões cardíacas, como síndromes do coração esquerdo hipoplásico (principalmente atresia mitral e aórtica), persistência do canal arterial (pode não ser um achado patológico em nados-mortos), ventrículo direito com dupla câmara de saída e defeitos septais auriculo-ventriculares (Hoffman, 1995).

Assim, se na definição da prevalência de cardiopatias congênitas se incluem abortos e fetos mortos (Chinn et al, 1989), estes valores vão aumentar drasticamente: se se considerar uma população hipotética de 100.000 gravidezes, que durem pelo menos quatro semanas, espera-se a ocorrência de 21.800 abortamentos espontâneos, 1900 mortes fetais e 76.000 nados-vivos (Bierman et al, 1965). Se a prevalência de cardiopatias fetais fôr, em cada grupo, 20% (assumida), 10% e 1% (estes últimos valores derivados de Hoffman & Christianson, 1978), a incidência total de cardiopatias congênitas seria de $4360 + 190 + 763 = 5313$, o que resultaria numa incidência de cardiopatias cinco vezes superior àquela vulgarmente descrita para a população de recém-nascidos vivos. Deste modo, não entrar em linha de conta com a incidência de cardiopatias congênitas nas mortes pré-natais é subestimar a importância dos factores genéticos e cromossómicos e perder dados epidemiológicos determinantes (Stein et al, 1975; Gembruch et al, 1997).

Assim, a investigação aprofundada da relação cromossomopatia-cardiopatia será extraordinariamente útil e esclarecedora, como é o caso da coarctação da aorta que aparece com particular frequência nas mortes fetais associadas com a monossomia X. Conhecendo-se a elevada incidência de monossomia X nas mortes fetais precoces e a sua elevada taxa de mortalidade, um pequeno aumento na sobrevivência destes fetos poderia ter um impacto desmesurado na prevalência de coarctação da aorta (Myiabara et al, 1993).

No Reino Unido o rastreio de anomalias congênitas por ecografia numa população de baixo risco mostrou uma prevalência de malformações cardíacas de 1,3-

Capítulo 4

3,2 por 1000 gravidezes (Chitty et al, 1991; Luck, 1992). Cerca de metade destes defeitos são assintomáticos, sendo a outra metade letal ou susceptível de necessitar de cirurgia. Embora a ecocardiografia realizada às 18-20 semanas, em centros de referência, possa detectar a maioria dos defeitos cardíacos congénitos (Allan et al, 1984; Copel et al, 1987; Tegnander et al, 1995; Stümpflen et al, 1996), uma imagem de quatro-câmaras anormal apenas parece identificar 26% das cardiopatias major (Tegnander et al, 1995). Assim sendo, o maior desafio continua a ser o de identificar atempadamente os fetos em risco de vir a desenvolver uma cardiopatia congénita e referenciá-los precocemente para a realização de uma ecocardiografia especializada (Bonnet & Sidi, 1999; Bonnet et al, 1999).

Como consequência de estudos epidemiológicos cada vez mais alargados que vieram consubstanciar a associação da translucência da nuca aumentada (superior ao percentil 95 para a idade gestacional) e o risco aumentado de trissomia 21 e outras anomalias cromossómicas (Nicolaidis et al, 1992, Snijders et al, 1998), outra associação significativa foi encontrada com uma maior prevalência de defeitos cardíacos (Quadro 11). Na verdade, fetos com translucência da nuca aumentada mas cariótipo normal apresentam também um risco aumentado de malformações cardíacas. Estudos anatomo-patológicos do aparelho cardiovascular de fetos com TN aumentada, com cariótipo normal ou anormal, evidenciaram uma elevada prevalência de anomalias cardíacas e das grandes artérias (defeitos septais ventriculares e estenoses do istmo aórtico) (Hyett et al, 1995c, 1996b, 1997a,b). Em quatro outros trabalhos que fazem referência a 21 fetos com cardiopatias major, diagnosticadas entre as 10-14 semanas, 17 (81%) apresentavam TN aumentada (Gembruch et al, 1990, 1993; Bronshtein et al, 1990; Achiron et al, 1994). Num outro estudo envolvendo 1389 fetos com TN aumentada mas cromossomicamente normais verificou-se que a prevalência de defeitos cardíacos aumentava exponencialmente com o aumento do valor da TN (Hyett et al, 1997b) (Quadro 11). Mais recentemente, a observação de uma população coorte de 29.154 fetos cromossomicamente normais, permitiu confirmar a elevada prevalência de malformações cardíacas na subpopulação com TN acima do percentil 95: dos 50 casos com cardiopatias major (prevalência de 1,7 por 1000 gravidezes), 28 (56%) incluíam-se no subgrupo de 1822 fetos com TN aumentada (Hyett et al, 1999).

Ainda com carácter preliminar, Lazanakis e colaboradores (1998) vieram demonstrar a relação entre TN aumentada e as malformações descritas segundo o acrónimo CATCH 22, que incluem malformações cardíacas conotrunciais, tal como a interrupção do arco aórtico, tronco arterioso comum e tetralogia de Fallot (Lazanakis et al, 1998).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Translucência da nuca (mm)	Número de fetos (n)	Prevalência de defeitos cardíacos
2,5-3,4	1102	5,4/1000
3,5-4,4	188	26,6/1000
4,5-5,4	56	33,8/1000
≥ 5,5	43	232,6/1000
Total	1389	17,3/1000

Quadro 11. Prevalência de defeitos cardíacos major em fetos cromossomicamente normais mas com translucência da nuca aumentada (Hyett et al, 1997b).

A demonstração da ausência ou inversão do fluxo no ducto venoso durante a contracção auricular em cerca de 80% dos fetos com translucência da nuca aumentada e cromossomopatia entre as 10-14 semanas parece ser a tradução indirecta de falência cardíaca, na presença ou ausência de defeito cardíaco (Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998 a,b,c; Matias et al, 1999a). Este facto está implícito nos resultados bioquímicos de Hyett e colaboradores (1996) que atestam um aumento do factor natriurético auricular no tecido cardíaco de fetos trissómicos (Hyett et al, 1996). Falta, no entanto, esclarecer o estado do coração daqueles fetos com TN aumentada e fluxo anormal no ducto venoso mas com cariótipo normal. Foi assim objectivo do presente estudo a avaliação Doppler do fluxo sanguíneo no ducto venoso no rastreio de defeitos cardíacos em fetos com cariótipo normal e translucência da nuca aumentada às 10-14 semanas de gestação.

Material e Métodos

Obtivemos ondas de fluxo sanguíneo no ducto venoso fetal por técnica Doppler em 486 gravidezes únicas consecutivas, imediatamente antes da realização do procedimento invasivo para determinação do cariótipo fetal. Os fetos com translucência da nuca superior ao percentil 95 para o comprimento crâneo-caudal às 10-14 semanas e um feto com translucência da nuca inferior ao percentil 95 mas com fluxo invertido no ducto venoso foram referidos para ecocardiografia especializada às 14-20 semanas.

As ondas ductais foram obtidas segundo metodologia previamente descrita na literatura (Montenegro et al, 1997b) e classificadas como normais ou anormais

Capítulo 4

consoante o padrão de onda de contracção auricular ("onda" A) no ducto venoso, positivo ou ausente/invertido, respectivamente.

Nos fetos com cariótipo normal e translucência da nuca aumentada foram efectuadas ecografias de seguimento às 14-16 semanas e às 19-21 semanas. A ecocardiografia fetal incluiu em todos os exames a avaliação da posição do coração, a imagem de quatro câmaras, as conexões ventriculo-arteriais e o retorno venoso para o coração.

Resultados

No grupo de fetos com translucência da nuca superior ao percentil 95 (n=197), o cariótipo fetal foi normal em 139 casos e anormal em 58 (Matias et al, 1998b). Fluxo ausente ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular foi observado em 53 dos 58 fetos com cariótipo anormal e em 10 dos 139 fetos com cariótipo normal. Neste último grupo, foram encontrados defeitos cardíacos major em oito dos 10 fetos com fluxo ductal anormal (Quadro 12) mas em nenhum dos 129 fetos normais com cariótipo e fluxo ductal normal.

Caso	IG	CCC (mm)	TN	Resultado
1	13	80	2,7	Tetralogia de Fallot
2	13	81	3,4	Osteogénese imperfecta (Figura 36)
3	11	55	3,9	Coração normal
4	13	78	4,1	Atrésia da válvula tricúspida (Figura 34)
5	11	43	5,4	Coração normal
6	11	43	6,8	Atrésia da válvula pulmonar com defeito septal ventricular (Figura 35)
7	11	50	7,1	Atrésia da válvula pulmonar com septo íntegro
8	11	55	7,7	Morte intra-uterina. Agenesia das válvulas aórtica e pulmonar
9	11	53	8,9	Defeito septal auriculo-ventricular e atrésia aórtica
10	13	84	13,2	Ventrículo esquerdo com dupla câmara de entrada e conexão arterial discordante

Quadro 12. Discriminação das características dos dez fetos com fluxo anormal no ducto venoso e cariótipo normal e respectivo resultado. *IG - idade gestacional (semanas); CCC - comprimento crânio-caudal; TN - translucência da nuca (mm).*

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

A ecocardiografia realizada às 14-16 semanas revelou defeitos cardíacos em cinco dos 10 fetos com fluxo ausente ou invertido no ducto venoso e translucência da nuca superior ao percentil 95: uma atresia da válvula pulmonar com septo interventricular íntegro, uma atresia da válvula tricúspida (Figura 34), uma atresia da válvula pulmonar com defeito septal ventricular (Figura 35), um ventrículo esquerdo com dupla câmara de entrada, um defeito septal auriculo-ventricular com atresia da válvula aórtica. Em dois fetos deste grupo o coração tinha anatomia e função normais. No caso nº 8, em que ocorreu morte intra-uterina, o exame necrópsico evidenciou agenesia das válvulas aórtica e pulmonar. No caso 2 foi diagnosticada osteogênese imperfecta às 13 semanas (Figura 36) e não foi realizada ecocardiografia fetal.

No caso 1, com translucência da nuca inferior ao percentil 95 e fluxo invertido no ducto venoso, o exame ecocardiográfico demonstrou uma tetralogia de Fallot às 15 semanas, posteriormente confirmada na ecocardiografia realizada às 20 semanas.

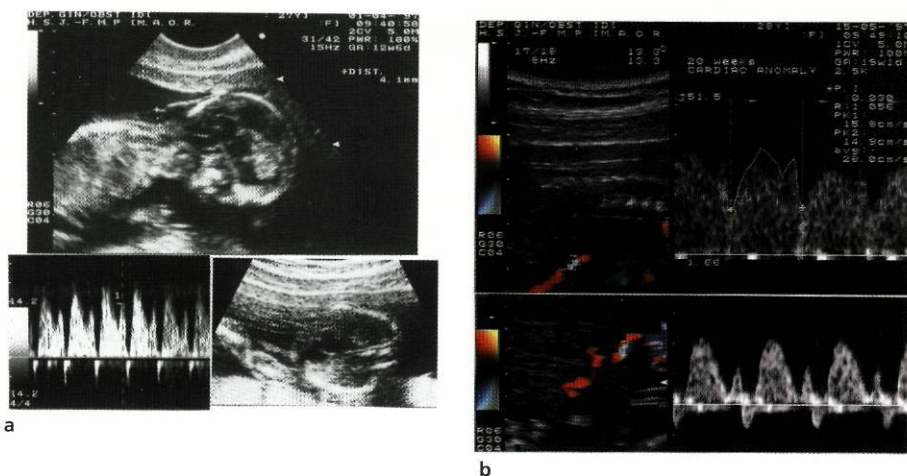


Figura 34. a) Feto de 13 semanas com translucência da nuca aumentada (TN= 4,1 mm). Imagem sugestiva de malformação cardíaca complexa que não foi possível individualizar. O padrão de fluxo obtido no ducto venoso por fluxometria Doppler apresentava fluxo invertido durante a contração auricular. O cariótipo obtido por amniocentese foi 46, XX (caso 4). **b)** Às 20 semanas foi realizada ecocardiografia fetal que evidenciou uma atresia da válvula tricúspida (caso 4). O padrão de fluxo obtido no ducto venoso e na veia cava inferior por Doppler apresentava características normais.



Figura 35. Espécimen anato-patológico relativo ao coração e grandes vasos de um feto de 15 semanas, evidenciando atresia da válvula pulmonar com defeito septal ventricular. Em face da existência de uma malformação cardíaca complexa, de TN = 6,8 mm e de padrão anormal da onda de fluxo obtida no ducto venoso durante a contração auricular, foi realizada interrupção da gravidez a pedido dos pais. O cariótipo revelou-se normal (caso 6).

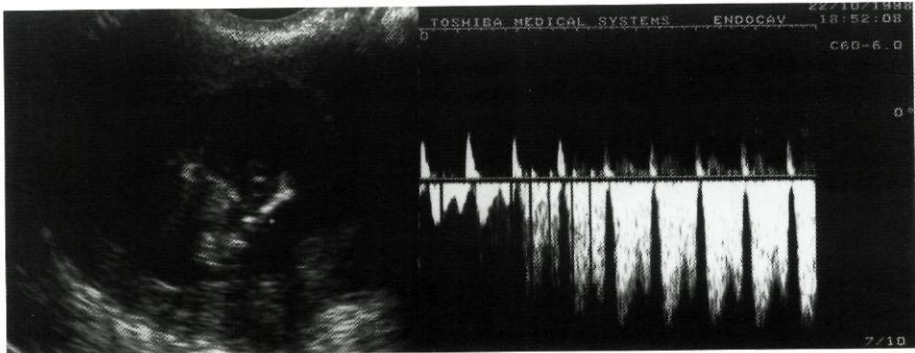


Figura 36. Feto de 12 semanas com fracturas múltiplas e um diâmetro torácico significativamente inferior ao diâmetro abdominal, sugerindo o diagnóstico de osteogênese imperfecta (posteriormente confirmada). Este feto apresentava translucência da nuca aumentada (TN= 3,4 mm) e um padrão anormal da onda de fluxo obtido por fluxometria Doppler no ducto venoso (fluxo invertido durante a contração auricular).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Discussão

A existência de fluxo anormal no ducto venoso foi descrita nos 2º e 3º trimestres em algumas situações de disfunção cardíaca, resultantes de defeitos cardíacos estruturais, de cardiomiopatia pós-taquicardia e de hipóxia fetal terminal (Kiserud et al, 1993, 1994) ou em situações de pós-carga ventricular direita aumentada (Areias et al, 1998b). Este padrão de fluxo ausente ou invertido durante a contracção auricular é facilmente explicável: quando as aurículas contraem contra um ventrículo pouco distensível, sujeito a aumentos de pré- ou pós-carga, ou em que se verifica diminuição da contractilidade devido à imaturidade, a proporção de sangue que é ejetada retrogradamente para o compartimento venoso é maior do que quando o enchimento ventricular não está afectado.

O nosso estudo mostra que, também no 1º trimestre da gravidez, o fluxo ausente ou invertido durante a contracção auricular no ducto venoso ocorre em fetos com vários tipos de defeitos cardíacos, que geralmente não estão associados com insuficiência cardíaca manifesta. No caso particular da osteogénese imperfecta, a contracção do tórax terá sido provavelmente um obstáculo ao retorno venoso induzindo um aumento do fluxo retrógrado. Esta manifestação hemodinâmica não é de estranhar já que no 1º trimestre os ventrículos são ainda menos distensíveis, têm menor diâmetro e são mais imaturos (o miocárdio fetal tem miócitos menos organizados e um menor número de sarcómeros por unidade de massa) (Friedman, 1972). Por isso mesmo, o miocárdio desenvolve uma menor tensão activa e maior tensão passiva quando comparado com o miocárdio adulto, isto é, desenvolve-se uma pressão maior para qualquer volume. Esta menor distensibilidade está ainda amplamente demonstrada pela maior predominância do enchimento ventricular dependente da contracção auricular ("onda" A) em relação à fase de enchimento ventricular passiva habitualmente representada pela onda E, no fluxo transtricúspido e transmitral.

Sabe-se ainda que no 1º trimestre a pós-carga é particularmente alta devido à elevada resistência placentária e ao facto de o feto ainda não ter um sistema renal suficientemente desenvolvido para contrariar eficazmente a retenção hídrica. Por outro lado, ao contrário dos ventrículos maduros, não existe nesta altura uma reserva cardíaca que permita suportar um aumento da pós-carga sem alterar significativamente a função diastólica. Assim, qualquer aumento da pós-carga vai reflectir-se drasticamente num prolongamento do relaxamento e, portanto, contribuir para a diminuição do enchimento ventricular (Gillebert et al, 1997).

Como consequência, no 1º trimestre basta um comprometimento ligeiro da função diastólica para que a disfunção cardíaca se torne evidente, como provavel-

Capítulo 4

mente acontece nos casos com translucência da nuca aumentada ou com fluxo ductal anormal às 10-14 semanas de gestação (Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998 a,b, 1999a). O facto de as aurículas estarem conectadas por uma comunicação não-restritiva – o forámen ovale –, implica que o fluxo no ducto venoso possa ser influenciado pela distensibilidade ventricular direita e esquerda num coração com conexões normais. O facto de o enchimento ventricular estar condicionado pela pressão na aurícula direita e relaxamento ventricular direito, pela interacção com o ventrículo esquerdo e pela influência dos pulmões e pericárdio, sempre que o enchimento ventricular de um lado está deficitário, o outro ventrículo vai apresentar uma dilatação compensatória, mas o balanço funcional dos dois ventrículos nunca vai ser normal.

Uma boa parte dos defeitos cardíacos não afecta significativamente a qualidade de vida intra-uterina, mesmo com malformações reconhecidamente letais após o parto. Com a excepção de lesões associadas com insuficiência auriculo-ventricular ou de alto débito, a maioria das formas de doença cardíaca congénita são funcionalmente compensadas durante a vida intra-uterina. Na ausência de outros factores, o débito cardíaco combinado e a perfusão placentária vão estar pouco comprometidos, e o fluxo e a pressão na veia umbilical vão permanecer normais e constantes. Na ausência de hipóxia fetal, que não é de esperar *in utero* mesmo nas cardiopatias “cianóticas”, o fluxo umbilical venoso vai distribuir-se equitativamente entre o ducto venoso e o sistema porta hepático, sendo que o fluxo naquele vai reflectir directamente o gradiente de pressões entre a veia umbilical e as aurículas.

A existência de um forámen ovale patente no feto faz com que alterações agudas no enchimento ou esvaziamento de ambos os ventrículos possam resultar num aumento da sobrecarga da aurícula direita, e na acumulação de fluido e congestão venosa. No entanto, as lesões cardíacas mais graves para o feto são as que resultam em aumento da sobrecarga de volume ventricular (*shunt* do ventrículo esquerdo para aurícula direita, regurgitação tricúspida ou mitral, ou situações de circulação hiperdinâmica como o teratoma sacroccóigeo) devido à maior rigidez dos ventrículos fetais. Consequentemente desenvolve-se hidrósia fetal com falência cardíaca progressiva.

Durante o ciclo cardíaco, a pressão auricular mais elevada corresponde à contracção auricular, e esta coincide com o nadir de velocidades, ou seja, a onda A do ducto venoso, no exacto momento em que o gradiente de pressões entre a veia umbilical e as aurículas está no mínimo. Na situação de comprometimento do enchimento ventricular, a pressão auricular durante a contracção vai aumentar, e vai observar-se exagero do fluxo retrógrado para as veias cavas e diminuição da velocidade

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

durante a contracção auricular com aparecimento de fluxo nulo ou invertido no ducto venoso.

Os dados do nosso estudo sugerem que o aparecimento de fluxo ductal anormal (fluxo ausente ou invertido durante a contracção auricular) em fetos com cariótipo normal e translucência da nuca aumentada, tende a identificar o grupo com maior risco de apresentar cardiopatia. Este fluxo anormal no ducto venoso foi observado independentemente de a malformação cardíaca afectar o coração direito ou esquerdo. Quando a contracção auricular ocorre contra um ventrículo com elevada pressão telediastólica, estabelece-se fluxo reverso no sistema venoso.

Achados semelhantes foram descritos por Kiserud e colaboradores (1993) que demonstraram a existência de fluxo ductal anormal em 19 de 30 fetos com defeitos cardíacos (28 defeitos estruturais) após as 20 semanas de gestação. Do mesmo modo, DeVore e Hornstein (1993) mostraram um padrão ductal anormal em dois fetos com defeitos cardíacos no 2º trimestre da gravidez (um feto com atresia da válvula pulmonar e um feto com disfunção placentária, hipertensão pulmonar e isquemia ventricular).

A primeira experiência de visualização do coração fetal *in utero* remonta a 1972 (Winsberg, 1972). Desde essa altura a ecocardiografia tem permitido fazer a correlação da informação anatómica, hemodinâmica e electrofisiológica na detecção não invasiva de lesão cardíaca *in utero* e avaliar os efeitos das lesões cardíacas na fisiologia do desenvolvimento (Allan et al, 1980; Kleinman et al, 1980; Sahn et al, 1980). A introdução da imagem de quatro-câmaras foi um importante passo em frente na definição ante-natal de defeitos cardíacos (Fermont et al, 1985; Allan et al, 1986), mas o coração continua a ser o órgão cujas malformações têm ainda a menor taxa de detecção (a sensibilidade da imagem de quatro-câmaras varia entre 4,5-63%, correspondendo na prática, a uma estimativa de 35% de diagnósticos pré-natais das malformações cardíacas major) (Wyllie et al, 1994; Tegnander et al, 1995; Buskens et al, 1996; Todros et al, 1997). Ficou por provar a utilidade da visualização das quatro câmaras por rotina no exame do 2º trimestre (Tegnander et al, 1994) já que esta medida aumentou a taxa de detecção de cardiopatias de 8% para 26% num estudo prospectivo realizado numa população não seleccionada às 18 semanas (n= 7459 fetos), o que não provou ter significado estatístico (Tegnander et al, 1995). Outro dos estudos mais significativos acerca do impacto da inclusão do estudo do coração no exame ecográfico de rotina (Rustico et al, 1995) mostrou uma sensibilidade muito semelhante (7024 fetos de baixo risco foram avaliados entre as 20-22 semanas, com uma sensibilidade de 26,5% e uma especificidade de 99% (valor

Capítulo 4

preditivo positivo = 70% e valor preditivo negativo = 99%). O estudo europeu EUROFETUS, que procurou responder à questão da importância da ecografia na detecção de malformações, evidenciou no caso particular dos defeitos cardíacos uma sensibilidade de 27,7% (n = 953 cardiopatias congénitas em 159.672 fetos da população geral); considerando a existência de anomalias sentinelas, de que é exemplo o defeito septal ventricular, a sensibilidade corrigida subiu para 46% (Levi & Montenegro, 1997; Grandjean et al, 1999) (Figura 37). Estes resultados não são surpreendentes se pensarmos que, às 18 semanas, defeitos como a transposição das grandes artérias, a estenose pulmonar moderada ou o pequeno defeito septal interventricular, muito provavelmente vão resultar numa imagem de quatro câmaras normal (Sharland & Allan, 1992). Relatos mais optimistas referem taxas de detecção de cardiopatias fetais de 48% usando por rotina a imagem de quatro-câmaras entre as 18-24 semanas numa população de baixo risco (prevalência de cardiopatias congénitas = 4 por 1000) (Achiron et al, 1992), e que se elevam a 78% quando se considerava no exame o reconhecimento dos grandes vasos. Vergani e colaboradores (1992) conseguiram elevar a sua taxa de detecção de 47% para 81% com a inclusão da imagem de quatro-câmaras na ecografia de rotina, sugerindo que dois em cada quatro defeitos major possuem esta imagem alterada.

Já no caso de uma população seleccionada, considerada de alto risco, Copel e colaboradores (1987) atingiram uma sensibilidade para defeitos cardíacos de 92% (prevalência de cardiopatias congénitas de 50%) (Figura 38), tal como Leung et al (1999) que detectaram 97% das malformações cardíacas entre as 17-36 semanas (n= 92/14885) (Leung et al, 1999), que claramente não podem ser comparados com os resultados obtidos numa população não seleccionada. A proposta de inclusão dos tractos de saída dos grandes vasos para além da imagem de quatro-câmaras é mais uma possibilidade de aumentar a sensibilidade para a detecção de malformações cardíacas congénitas (Rustico et al 1995) (Figuras 39 e 40). O diagnóstico de malformações do tracto de saída dos grandes vasos, na sua maioria lesões ducto-dependentes que requerem cirurgia quase imediata, permitiu baixar significativamente a mortalidade pré- e pós-operatória nos recém-nascidos com transposição dos grandes vasos (Bonnet et al, 1999) ao serem transportados *in utero* para um centro de referência terciário.

São várias as limitações que tornam a ecocardiografia um método pouco acessível (Bromley et al, 1992). O tamanho diminuto das estruturas cardiovasculares e a insuficiente resolução dos aparelhos podem comprometer a exactidão do diagnóstico, por exemplo, na detecção de um pequeno defeito septal ventricular ou de retorno venoso anómalo ou de uma artéria coronária anormal. Devido às particularidades

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

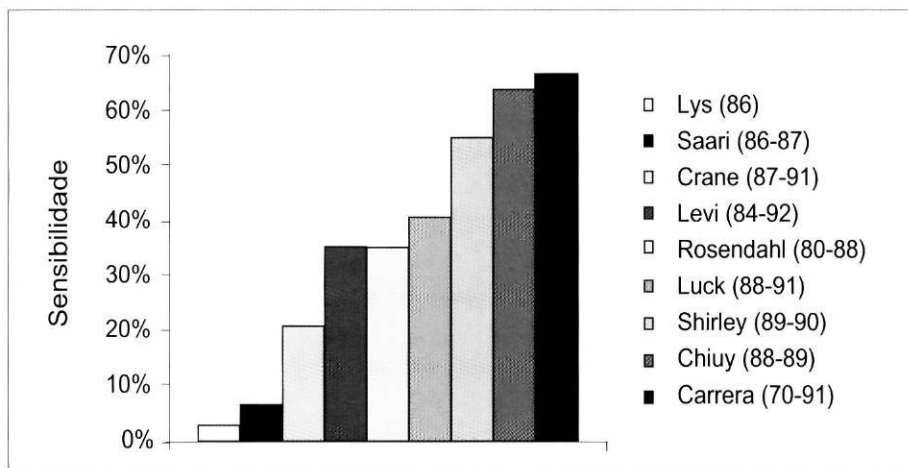


Figura 37. Representação gráfica de alguns estudos relativos à sensibilidade (%) da ecografia na detecção de malformações cardíacas na população obstétrica de **baixo** risco (1986-1995).

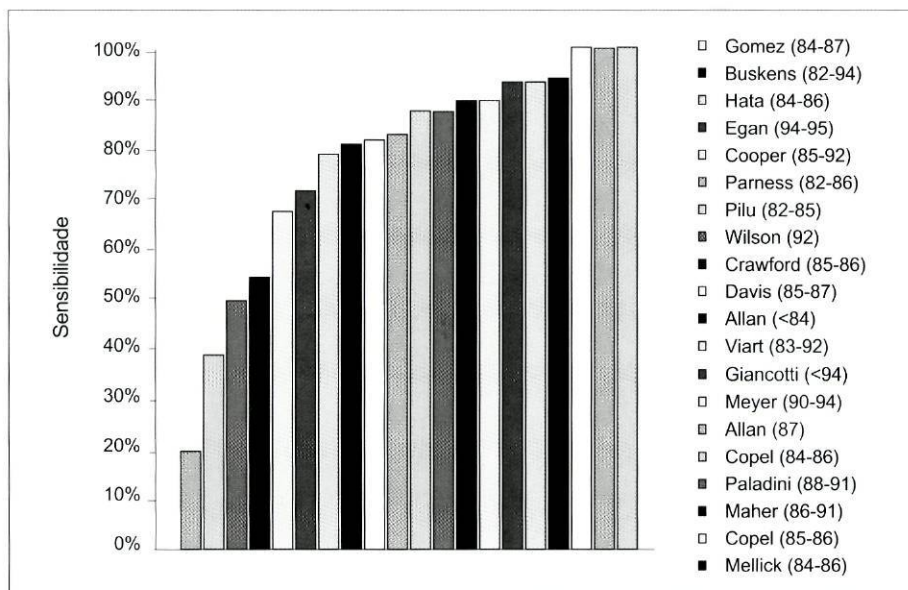


Figura 38. Representação gráfica de alguns estudos relativos à sensibilidade (%) da ecografia na detecção de malformações cardíacas na população obstétrica de **alto** risco (1982-1995).

Capítulo 4

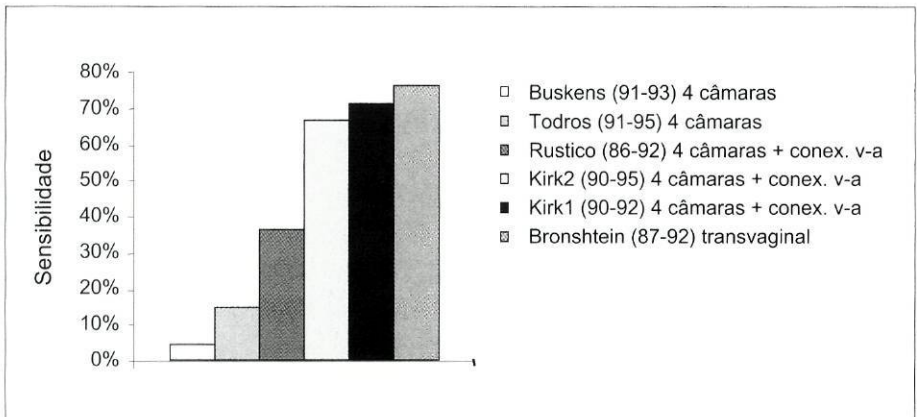


Figura 39. Representação gráfica de alguns estudos relativos à sensibilidade (%) da imagem de quatro-câmaras e conexões ventriculo-arteriais (conex. v-a) na detecção de malformações cardíacas (1986-1995).

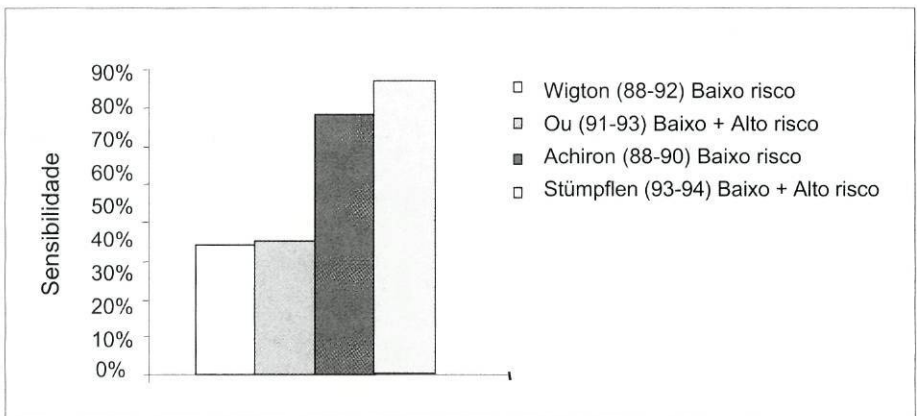


Figura 40. Representação gráfica de alguns estudos relativos à sensibilidade (%) da ecocardiografia na detecção de malformações cardíacas (1988-1994).

hemodinâmicas do feto pode ser difícil encontrar um defeito do septo *secundum*, uma coarctação da aorta ou uma persistência do canal arterial. As anomalias cardíacas podem manifestar-se mais tarde na gestação como consequência da falência de fluxo (é necessário fluxo do ventrículo direito para manter a válvula pulmonar patente da mesma forma que é necessário fluxo do ventrículo esquerdo para garantir o crescimento normal do arco aórtico), notando-se uma gravidade crescente ao longo da gestação de anomalias como a tetralogia de Fallot, coarctação da aorta, forâmen oval restritivo ou atresia/estenose valvular. Ao contrário, há registos de lesões cardí-

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

casos que se resolvem *in utero*, tal como o aneurisma do forâmen ovale e defeitos septais ventriculares. Outras lesões implicam um pior prognóstico quando são diagnosticadas *in utero*, como o síndrome do coração esquerdo hipoplásico, defeito septal auriculo-ventricular associado com bloqueio auriculo-ventricular, atresia da pulmonar com septo ventricular intacto, anomalias da válvula tricúspida com regurgitação tricúspida e retorno venoso pulmonar anómalo.

Como alternativa à detecção ecocardiográfica das malformações cardíacas, que mesmo nos estudos mais optimistas, se mostrou mais ou menos ineficaz, a translucência da nuca aumentada entre as 10 e 14 semanas, que está relacionada com um aumento da prevalência de defeitos cardíacos no feto (esta prevalência sobe de 5,4/1000 para valores de translucência da nuca de 2,5-3,4 mm para 233/1000 para uma translucência da nuca superior a 5 mm) (Hyett et al, 1998) (Quadro 11), tem ganho adeptos enquanto contributo para rastrear eficazmente os fetos em risco de defeito cardíaco.

Este marcador ecográfico transitório aparece não só em cerca de 80% dos fetos trissómicos (Hyett et al, 1995a,c) como também em fetos com cariótipo normal mas com cardiopatia subjacente (Hyett et al, 1996b, 1997a). A primeira evidência surge baseada num estudo da translucência da nuca em 1227 fetos, dos quais 11 apresentavam TN aumentada e em que se verificou a existência de coarctação da aorta em dois dos casos com TN > 4mm (Moselhi & Thilagathan, 1996). Posteriormente, num número maior de casos, o exame necrópsico do coração e dos grandes vasos nos fetos com TN aumentada e cariótipo normal mostrou que, em aproximadamente 50%, havia malformações cardíacas (Hyett et al, 1996b, 1997a). Um estudo mais recente e baseado num coorte populacional não seleccionado de 29.154 gravidezes (Hyett et al, 1999) demonstrou mais uma vez a relação estreita entre a TN aumentada e a maior prevalência de cardiopatias. Com credibilidade crescente, a translucência da nuca, avaliada às 10-14 semanas, para além de um marcador sensível de cromossomopatias, tem-se revelado um excelente marcador de cardiopatias e mostrado de grande utilidade na identificação do subgrupo de fetos em risco de doenças cardíacas a ser referido para ecocardiografia detalhada no início do 2º trimestre (Hyett et al, 1997b; Matias et al, 1998c, 1999a). Não menos importante, no entanto, é a confirmação histológica (em caso da morte do feto) ou por ecocardiografia pós-natal do defeito cardíaco suspeitado a nível intra-uterino (Kleinman, 1995).

Esta definição é importante se atendermos ao facto de que a maioria dos fetos afectados por doença cardíaca nascem de mães sem factores de risco (Davis et al, 1990; Callan et al, 1991). Considerando que uma translucência da nuca aumen-

Capítulo 4

tada, grosseiramente superior a 3 mm, é encontrada em aproximadamente 5% da população, e que apenas 1% dos fetos apresenta translucência da nuca igual ou superior a 4 mm, e que metade destes morrem ou possuem uma cromossomopatia, a oferta de ecocardiografia especializada a este grupo poderá traduzir-se num rastreio mais eficaz de doenças cardíacas congénitas e na detecção atempada com previsível diminuição da morbilidade, sem implicar sacrifícios económicos acrescidos.

A disponibilidade de sondas transvaginais de frequências mais altas tem permitido a visualização da anatomia cardíaca a partir das 12 semanas, contribuindo inegavelmente para minimizar o trauma físico e psíquico dos pais quando confrontados com um diagnóstico mais precoce de malformação e a possibilidade de se decidirem mais cedo por uma terminação da gravidez. O desenvolvimento do coração inicia-se no 16º dia e termina cerca das 10 semanas (CCC= 40 mm). A partir das 11 semanas já é possível obter algumas informações ecocardiográficas acerca do coração fetal, com taxas de sucesso variáveis (Quadros 13 e 14). As primeiras referências na literatura datam de 1987 (Allan et al, 1987; DeVore et al, 1987; Huhta et al, 1987) e mostram que é possível avaliar a anatomia básica, quando normal, ou detectar malformações cardíacas complexas, quando presentes. A malformação cardíaca até hoje diagnosticada mais precocemente foi um canal auriculo-ventricular completo com bloqueio auriculo-ventricular às 11 semanas e 4 dias (Gembruch et al, 1990). Um estudo da eficácia do rastreio de defeitos cardíacos efectuado às 12-16 semanas numa população de baixo risco foi realizado por Bronshtein e colaboradores (1991, 1993) e resultados sobreponíveis foram obtidos por Gembruch et al (1993) numa população de alto risco (foram diagnosticados 12/13 defeitos cardíacos em 114 fetos entre as 11-16 semanas), recorrendo ao uso de ecocardiografia transvaginal. A comparação entre a eficácia da ecocardiografia via transabdominal ou transvaginal foi realizada por D'Amelio e colaboradores (1991), mostrando que esta última pode oferecer vantagens suplementares em fases precoces da gravidez.

Em qualquer dos estudos as malformações cardíacas diagnosticadas eram complexas e graves, tal como canal auriculo-ventricular completo, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, tetralogia de Fallot e transposição das grandes artérias. Se por um lado a técnica tem as suas limitações (planos de imagem limitados, orientação espacial difícil, tamanho muito reduzido das estruturas cardíacas, posição fetal desfavorável), exige, por outro lado, meios humanos muito diferenciados e equipamento caro. Dado que algumas das lesões cardíacas ainda estão em evolução, a ecocardiografia do 1º trimestre e início do segundo deverá, no entanto, ser reserva-

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Referência	Idade gestacional (semanas)			
	10	11	12	13/14
Dolkart & Reimers	0/8	3/10 (30%)	9/10 (90%)	24/24 (100%)
Bronshtein et al (1992)	-	3/18 (16%)	9/25 (36%)	66/72 (90%)
Johnson et al (1992)	7/26 (27%)	19/33 (58%)	36/51 (71%)	73/100 (73%)
Gembruch et al, 1993)	-	12/15 (80%)	28/30 (93%)	66/66 (100%)

Quadro 13. Estudos que referem a proporção de casos em que a imagem de quatro-câmaras foi visualizada com sucesso às 10-14 semanas de gravidez (*adaptada de Souka & Nicolaides, 1997*).

Idade gestacional (semanas)	Imagem de 4-câmaras	Origem e cruzamento das grandes artérias	Ambas as estruturas
11	12/14 (80%)	10/15 (67%)	10/15 (67%)
12	28/30 (93%)	24/30 (80%)	24/30 (80%)
13	51/51 (100%)	51/51 (100%)	51/51 (100%)
14	11/11 (100%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)

Quadro 14. Taxa de sucesso na visualização das estruturas cardíacas mais importantes (quatro câmaras e grandes vasos) entre as 11-14 semanas, utilizando ecocardiografia transvaginal bidimensional e Doppler codificado a cores (*adaptada de Gembruch et al, 1993*).

da para aqueles casos com elevado risco de cardiopatia congénita (Achiron et al, 1994; Gembruch, 1997; Carvalho et al, 1998).

Os nossos resultados parecem ser mais um contributo válido para o rastreio de cardiopatias, já que a maioria dos fetos com defeito cardíaco, independentemente do valor da translucência da nuca, apresentaram fluxo ductal anormal. Aliás este facto tem ainda maior premência na tetralogia de Fallot, em que muitos destes casos estão associados com TN abaixo do percentil 95 (de que é exemplo o caso nº 1), mas podem apresentar fluxo ductal anormal entre as 10-14 semanas. Sendo assim, a avaliação complementar do padrão de fluxo no ducto venoso, nomeadamente nos fetos com translucência da nuca aumentada, poderá corporizar um exame de rastreio

Capítulo 4

de cardiopatias, de segundo nível, compreensivelmente menos sensível mas mais específico, que permita mais eficazmente pré-seleccionar as grávidas a beneficiar de ecocardiografia detalhada no início do 2º trimestre. Esta medida poderá contribuir assim para melhorar a programação terapêutica, melhorar a saúde neonatal e minimizar o trauma emocional dos pais ao possibilitar a realização de aconselhamento mais precoce (White-van Mourik et al, 1992; Leon, 1995; Bull, 1999; Paladini, 1999).

4.3.1. Discussão com os revisores

1. Verificou-se algum predomínio de malformações cardíacas direitas ou esquerdas em relação com a existência de TN aumentada, fluxo anormal no ducto venoso e cariótipo normal?

No presente estudo não se conseguiu identificar um predomínio de anomalias do coração direito ou esquerdo, o que não é de todo surpreendente já que no feto a existência de comunicações entre os dois ventrículos retira o significado de se falar em direito ou esquerdo e a hemodinâmica é quase a de um coração "único".

No entanto, Hyett e colaboradores num estudo baseado numa população coorte de 29.154 gravidezes verificou uma maior prevalência de defeitos cardíacos de predomínio esquerdo em associação com a translucência da nuca aumentada. Estes resultados vieram corroborar, em mais larga escala, o seu estudo anterior em que o exame necrópsico dos fetos com translucenciada nuca aumentada apresentava uma maior incidência de estenose do istmo aórtico (Hyett et al, 1996b, 1997a). Também no trabalho pioneiro de Moselhi e Thilaganathan (1996) foi demonstrada a maior associação da translucência da nuca aumentada e cariótipo normal com coarctação da aorta.

Curioso é ainda o facto de uma translucência da nuca normal (inferior ao percentil 95) se associar com um tipo particular de defeito cardíaco: a tetralogia de Fallot. A maioria dos casos apresenta TN < 2 mm (Hyett et al, 1999), e no nosso trabalho, o único feto com TN abaixo do percentil 95 que apresentava fluxo anormal no ducto venoso era portador de uma tetralogia de Fallot. Nesta altura da gravidez, entre as 10-14 semanas, esta anomalia está compensada não só pela existência da comunicação interventricular como também pela presença de uma artéria pulmonar

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

de calibre quase normal, que só ao longo da gravidez sofre um processo hipoplasiante devido à diminuição do volume sanguíneo que através dela circula.

2. Nos casos com translucência da nuca aumentada e fluxo anormal no ducto venoso mas com cariótipo normal, que outras causas se podem aventar para explicar a coexistência destas duas alterações, para além da insuficiência cardíaca?

É legítima a hipótese de que a translucência da nuca aumentada esteja relacionada com um componente mecânico e um componente hemodinâmico. Este último seria a tradução de uma insuficiência cardíaca ou de uma limitação funcional do coração de instalação precoce, e majorada pela combinação de imaturidade cardíaca, linfática e renal e pela pós-carga exagerada característica desta fase.

No entanto, esta explicação não é universal para todos os casos e a justificação mecânica é também plausível em alguns casos: a imobilidade do feto subjacente a determinados síndromes, com diminuição dos movimentos corporais e respiratórios, como a artrogripose (atrofia muscular espinhal) pode levar à acumulação de fluido, tal como no edema periférico do adulto; síndromes compressivos intra ou extra-torácicos (tal como a hérnia diafragmática) podem resultar numa dificuldade do retorno venoso e edema. A heterocronia, que reflecte um desenvolvimento com tempo alterado, isto é, um assincronismo de desenvolvimento, pode atrasar a maturação de determinados processos fisiológicos e dificultar a drenagem de fluidos. Do mesmo modo, uma infecção intra-uterina precoce pode não só condicionar uma miocardite que resulte num coração falente como alterações vasculares com compromisso do retorno venoso.

4.4. Padrão fluxométrico anormal no ducto venoso e antecipação do síndrome de transfusão feto-fetal na gravidez gemelar monocoriônica

Se Rebeca tivesse sido submetida a uma ecografia no 1º trimestre da sua gravidez, a confusão e controvérsia acerca do tipo de placentação de Isaías e Jacob não teria possivelmente invadido a literatura médica. Na verdade, estes gémeos têm sido insistentemente descritos como gémeos dizigóticos devido à sua dissemelhança enquanto adultos; mas, por outro lado, como Isaías nasceu com aspecto pletórico, tem sido apontado como o primeiro exemplo do síndrome de transfusão feto-fetal (STFF).

Este síndrome é uma complicação grave das gravidezes gemelares monocoriônicas, afectando-as em 4 a 35% (Bebbington & Wittman, 1989). Embora o papel das anastomoses vasculares placentárias tenha sido recentemente posto em causa (Bajoria et al, 1995), este tipo de gravidez gemelar caracteriza-se pela presença de anastomoses vasculares entre as duas circulações feto-placentárias (Schatz, 1882; Benirschke & Kim, 1973), ou melhor pela paucidade de anastomoses arteriovenosas bidireccionais profundas (Bajoria et al, 1995). Qualquer vaso que faça a partilha das duas circulações actua como um sistema de sifão entre o gémeo com a pressão mais elevada e o gémeo com pressão menos elevada, sendo este efeito máximo quando ocorre a morte de um dos gémeos. Nestas condições o feto sobrevivente exsanguina para o gémeo morto. Pensa-se, no entanto, que o desequilíbrio hemodinâmico, que se acredita cada vez mais estar subjacente ao STFF, só deverá ocorrer em cerca de um terço dos casos (Bebbington & Wittman, 1989; Cincotta & Fisk, 1997).

Embora a transfusão interfetal tenha sido confirmada *in vivo* (Tanaka et al, 1992), a explicação fisiopatológica do STFF é certamente mais do que a transferência de sangue do dador para o receptor. A definição pediátrica do STFF não é aplicável *in utero* (Fisk et al, 1990), e a anemia do dador e a policitemia do receptor parecem estar confinadas a um subtipo do síndrome de transfusão feto-fetal de instalação tardia.

O desequilíbrio do fluxo de sangue através das comunicações vasculares placentárias do dador para o receptor poderá resultar de uma insuficiência placentária do lado do dador (Saunders et al, 1991). Um aumento subsequente da resistência periférica do dador favorece ainda mais o desvio de sangue para o receptor. Desta forma, o dador exhibe as consequências da hipovolemia, provocada por perda de volume sanguíneo, e da hipóxia, por insuficiência placentária, apresentando uma

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

insuficiência cardíaca de alto débito. Por seu turno, o receptor tenta compensar a expansão do volume de sangue com poliúria (Rosen et al, 1990). No entanto, o aumento de volume continua a agravar-se já que as proteínas permanecem em circulação e a pressão oncótica aumenta, chamando água do compartimento materno através da placenta. Esta diferença inter-fetal acentuada entre a concentração de proteínas plasmáticas em casos de STFF e gémeos-controlo foi posta em evidência por Berry e colaboradores (1995). De acordo com estes autores, estabelece-se então um ciclo vicioso de hipervolemia-poliúria-hiperosmolaridade no receptor que produz hidrâmnios e *insuficiência cardíaca congestiva* nesse mesmo feto. A sobrecarga cardíaca neste gémeo pode ainda provocar a libertação de atriopeptina pelas aurículas dilatadas e potenciar estas alterações vasculares, estabelecendo-se um fenómeno autónomo que se pode continuar mesmo depois da interrupção da transfusão inter-fetal (Nageotte et al, 1989).

Este conceito de desequilíbrio hemodinâmico de estabelecimento precoce como explicação causal plausível para o STFF foi pela primeira vez descrito por Sebire e colaboradores (1997) que num estudo de 132 gravidezes gemelares monocoriónicas, das quais 16 vieram a desenvolver STFF antes das 24 semanas de gestação (prevalência de 12%), demonstraram a associação entre a translucência da nuca (TN) aumentada e a possibilidade de vir a desenvolver STFF (Sebire et al, 1997a). Verificaram que os fetos que desenvolveram STFF apresentavam uma maior prevalência de TN acima do percentil 95 e uma maior diferença da TN inter-fetal ($\Delta > 0.7$ mm) do que aqueles que não apresentaram sinais de transfusão inter-fetal. O valor preditivo positivo e negativo da TN acima do percentil 95 como antecipatória do STFF foi assim, respectivamente, de 38% e 91%, enquanto que a probabilidade de um feto com TN acima ou abaixo do percentil 95 vir a desenvolver STFF foi de 4,4 e 0,7, respectivamente. A proposta destes autores foi de que a existência de TN aumentada poderá constituir a expressão precoce de um desequilíbrio hemodinâmico na ausência de um defeito cardíaco, o que está de acordo com a hipótese de que a TN aumentada poderá ser uma manifestação de disfunção cardíaca (Hyett et al, 1996a; Montenegro et al, 1997a, Matias et al, 1998a,b). No período pós-natal esta sobrecarga cardíaca do ventrículo direito no receptor foi posta em evidência pela demonstração de estenose pulmonar funcional secundária a cardiomiopatia hipertrófica direita (Popeck et al, 1993; Zosmer et al, 1994) ou atresia da válvula tricúspida (Hecher et al, 1994).

Ainda no 1º trimestre da gravidez foi demonstrada evidência indirecta de sobrecarga cardíaca em fetos com TN aumentada (Hyett et al, 1996a; Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998a,b). Fetos trissómicos com TN aumentada entre as

Capítulo 4

10-14 semanas apresentaram níveis mais elevados de factor natriurético auricular no tecido cardíaco (Hyett et al, 1996a). O nosso grupo demonstrou uma maior prevalência de fluxo anormal no ducto venoso durante a contracção auricular entre as 10-14 semanas em fetos com cromossomopatia e/ou defeitos cardíacos, e também preliminarmente em gémeos monocoriónicos que vieram a desenvolver STFF (Matias et al, 1998c, 1999b) como manifestação de uma disfunção cardíaca transitória (Montenegro et al, 1997a; Matias et al, 1998 a,b,c).

Como consequência deste desequilíbrio das várias condicionantes hemodinâmicas, o STFF parece constituir um modelo experimental humano privilegiado para investigar um quadro de insuficiência cardíaca em ambos os fetos. Associando os conceitos de TN aumentada e fluxo ductal anormal como manifestação de insuficiência cardíaca de instalação precoce, foi objectivo do nosso trabalho definir o contributo da avaliação conjunta da TN e do fluxo no ducto venoso às 10-14 semanas de gestação em gravidezes gemelares monocoriónicas no rastreio antecipado do STFF. Considerando o facto de não haver evidência de aumento da prevalência de cromossomopatias neste tipo de gravidezes, apesar da maior prevalência de TN acima do percentil 95, a combinação destes dois achados (TN aumentada e fluxo ductal anormal) neste período da gestação, pode constituir um teste de rastreio do STFF ao traduzir um distúrbio hemodinâmico associado com comunicações vasculares placentárias e ser uma expressão precoce de insuficiência cardíaca fetal.

Material e Métodos

Em treze gravidezes monocoriónicas biamnióticas foi realizada a medição da translucência da nuca entre as 10-14 semanas e definido o risco de cromossomopatia em função do comprimento crânio-caudal (Snijders et al, 1998).

Nestes mesmos fetos procedeu-se à avaliação por Doppler pulsado do perfil fluxométrico e das velocidades da onda de fluxo no ducto venoso, considerando os preceitos metodológicos atrás definidos (Montenegro et al, 1997b). Foi calculada a velocidade máxima durante a sístole ventricular (onda S), a velocidade máxima durante a diástole precoce (onda D), a velocidade durante a contracção auricular ("onda" A) e o índice de pulsatilidade.

Foram ainda avaliados por Doppler pulsado os fluxos na artéria umbilical e na veia umbilical e determinada por modo M a frequência cardíaca fetal.

Uma segunda ecografia foi realizada entre as 16-18 semanas para detectar possíveis sinais de transfusão feto-fetal. Consideramos como critérios ecográficos de

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

STFF grave a coexistência de oligoâmnios e bexiga não visível no feto dador, e de hidrâmnios e bexiga dilatada no receptor. Nesta mesma altura foram avaliados os fluxos no ducto venoso, veia umbilical e artéria umbilical. Nos casos que vieram a desenvolver STFF e que foram submetidos a laser, nova avaliação hemodinâmica dos fluxos nestes vasos foi obtida de duas em duas semanas. O exame ecográfico foi repetido, como é rotina do nosso Departamento, às 30-32 semanas para excluir um STFF de aparecimento tardio e para vigilância do crescimento fetal.

Todas as grávidas, depois de convenientemente informadas, concordaram em participar no estudo, com a ressalva do carácter preliminar dos resultados desta investigação.

Resultados

A mediana da idade gestacional foi de 31 (23-41) anos e a mediana da idade gestacional na altura do 1º exame foi de 12 (10-14) semanas. No Quadro 15 encontram-se discriminadas as características dos treze casos, com particular relevo para o delta NT (diferença do valor de TN entre os dois fetos), padrão da "onda" A e eventual evolução para STFF.

Nos casos 1 e 3 observou-se às 12 semanas discrepância nos valores de TN entre ambos os fetos. Excepto o registo de uma "onda" A invertida no ducto venoso e de pulsatilidade na veia umbilical no feto com TN aumentada (Figura 41a, respeitante ao caso 3), os restantes parâmetros do ducto venoso e da artéria umbilical (que nesta altura mostrou sistematicamente a ausência de fluxo telediastólico) não mostraram qualquer alteração.

Nestes mesmos dois casos foram encontrados sinais ecográficos sugestivos de STFF às 17 semanas. Para além da diferença de tamanho entre os fetos, o gémeo maior apresentava uma bexiga distendida e hidrâmnios (presumível receptor), enquanto o gémeo mais pequeno apresentava oligoâmnios e a bexiga não era visível (presumível dador). Não foram detectadas anomalias fetais. No "receptor" a velocidade durante a contracção auricular no ducto venoso aproximava-se de zero e o índice de pulsatilidade da artéria umbilical era normal. No "dador," o índice de pulsatilidade da artéria umbilical estava elevado e a velocidade durante a contracção auricular no ducto venoso estava diminuída (Figura 41b – caso 3).

Ambas as pacientes foram referidas às 17 semanas (altura em que foi diagnosticado o STFF) ao Harris Birthright Research Center for Fetal Medicine (Londres, Reino Unido) para a ablação laser das anastomoses vasculares por fetoscopia. Quan-

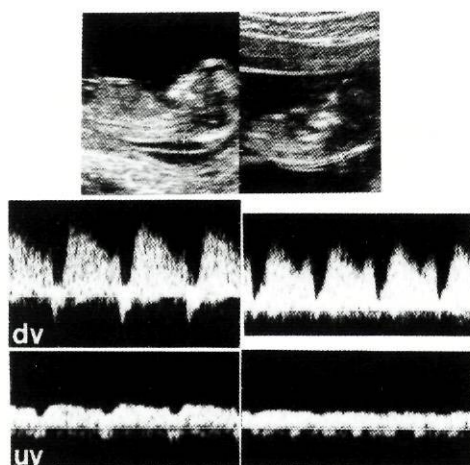


Figura 41a. Gravidez gemelar monocoriônica biamniótica detectada às 12 semanas. Foi realizada a avaliação do valor de translucência da nuca (3,7/1,0 mm, respectivamente) e do padrão de fluxo no ducto venoso e veia umbilical por fluxometria Doppler em ambos os fetos. No feto que apresentava translucência da nuca aumentada (imagem da esquerda), verificou-se a existência de "onda" A invertida no ducto venoso (dv) e pulsatilidade dicrótica na veia umbilical (UV) (caso 3).

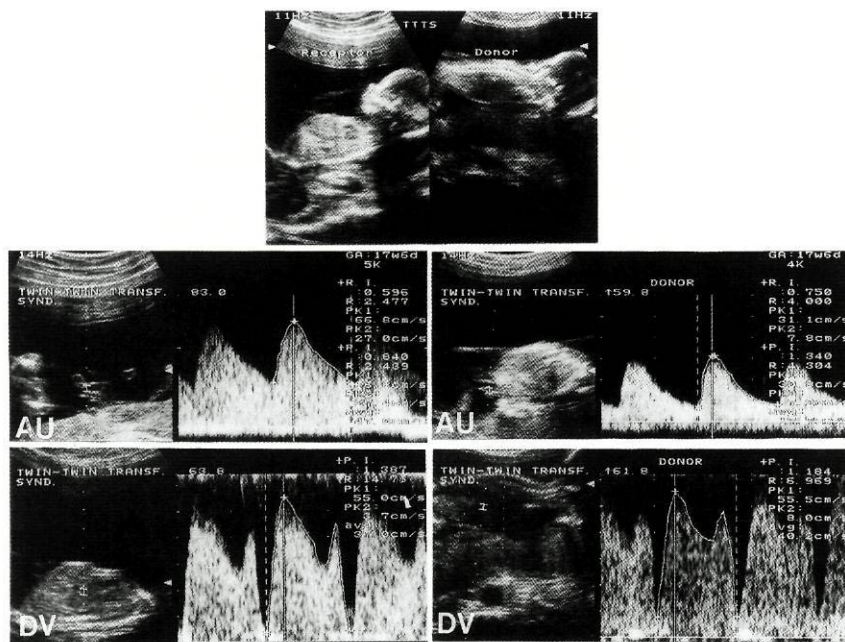


Figura 41b. Mesmo caso de gravidez gemelar monocoriônica biamniótica reavaliada às 17 semanas, altura em que se detectaram sinais ecográficos compatíveis com síndrome de transfusão feto-fetal. Quer no dador quer no receptor há evidência de velocidade diminuída durante a contracção auricular no ducto venoso (DV), sem alterações significativas na artéria umbilical (AU) (caso 3).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

do se fez a reavaliação ecográfica uma semana mais tarde verificou-se que o "dador" tinha recuperado o seu líquido amniótico e a bexiga era já visível. Verificou-se ainda a normalização dos fluxos na veia umbilical, ducto venoso e artéria umbilical (Figura 41c – caso 3), que passaram a ser avaliados de duas em duas semanas.

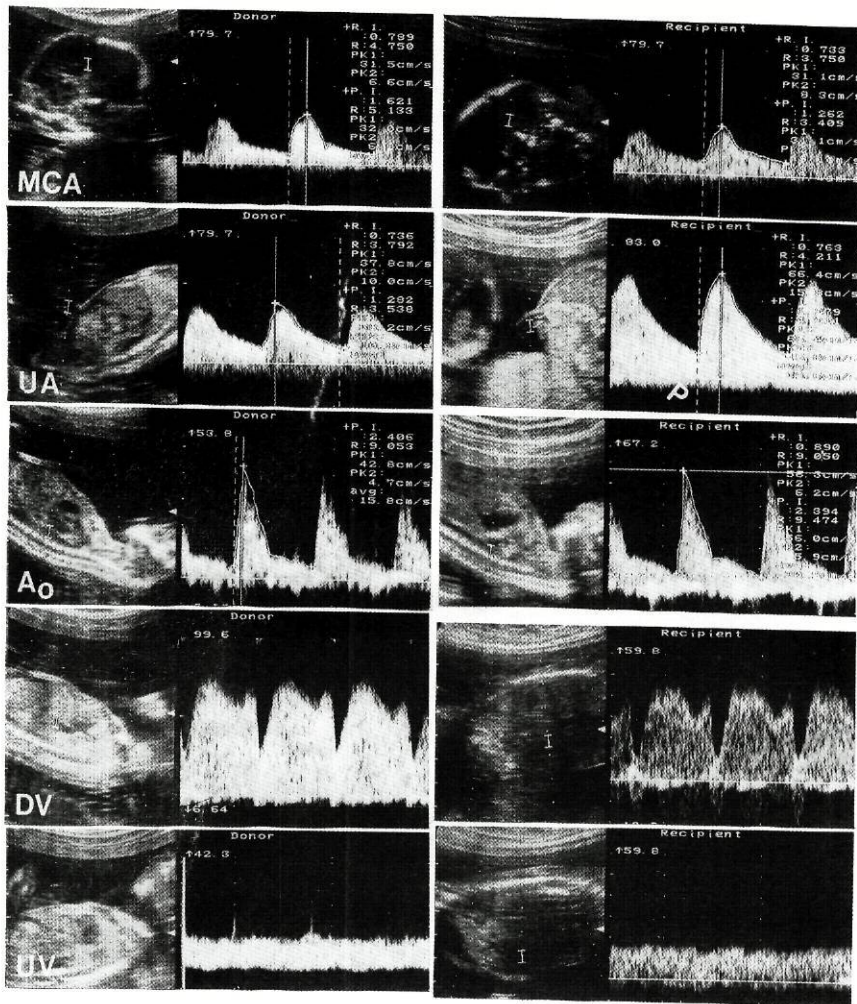


Figura 41c. Mesmo caso de gravidez gemelar monocoriônica biamniótica avaliada às 18 semanas, após realização de fetoscopia para ablação laser das anastomoses vasculares. Verificou-se a normalização do volume de líquido amniótico em ambos os sacos amnióticos e do fluxo no ducto venoso (DV) em ambos os fetos. Os restantes vasos avaliados (artéria cerebral média (MCA), artéria umbilical (UA), aorta (Ao) e veia umbilical (UV) mostraram um padrão fluxométrico normal (caso 3).

Capítulo 4

Nos casos 4 e 8, embora se tenha registado uma diferença de valor nas TN entre os dois fetos (1,5/1,1 mm e 2,7/1,4 mm, respectivamente), o fluxo no ducto venoso de ambos os fetos apresentava um padrão normal nos dois casos. Nenhum destes fetos evoluiu para uma situação de STFF.

Nos restantes casos (2, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12 e 13), os valores da TN entre cada um dos gémeos não foram significativamente discrepantes ($\Delta NT < 0,2$ mm). Do mesmo modo o padrão da onda de fluxo no ducto venoso foi normal para ambos os fetos e em nenhum deles se veio a desenvolver STFF.

Todos estes gémeos monocoriónicos nasceram hígidos e sem malformações major detectadas ao nascimento, com excepção do caso 3. Neste último caso, um dos fetos foi encontrado morto às 35 semanas e realizada uma cesariana emergente. Foi extraído um recém-nascido do sexo feminino, muito pálido, com 1960 g de peso e um índice de Apgar de 6/8 ao 1º e 5º minuto, respectivamente. Verificou-se que o cordão umbilical estava "emaranhado" e o feto morto, apresentava-se pletórico, provavelmente em consequência de a técnica laser ter transformado iatrogenicamente uma gravidez monocoriónica biamniótica numa monoamniótica.

Como parte de uma investigação em curso, em que também nas gravidezes bicoriónicas biamnióticas se avalia a TN em combinação com o fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas, apresenta-se o exemplo de uma gravidez bicoriónica biamniótica com valores de TN discrepantes (Figura 42). No feto com TN aumentada (TN= 5,7 mm), registou-se uma onda invertida no ducto venoso durante a contracção auricular. O feto com TN normal (TN= 1,1 mm) apresentava um fluxo com padrão normal no ducto venoso. Foi realizada amniocentese que revelou uma trissomia 21 e um feto do sexo feminino, respectivamente.

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas



Figura 42. Gravidez gemelar bicoriônica biamniótica diagnosticada às 11 semanas e 5 dias (notar sinal lambda). Foi realizada a medição da translucência da nuca (1,1/0,7 mm, respectivamente) e do padrão de fluxo no ducto venoso por fluxometria Doppler. No feto com translucência da nuca aumentada, verificou-se a existência de "onda" A invertida no ducto venoso. A amniocentese revelou que este feto estava afectado por trissomia 21, enquanto o feto com translucência da nuca e fluxo no ducto venoso normais, apresentava um cariótipo 46, XX.

Caso	Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)	Translucência da nuca (mm)	DV ("onda" A)	Delta NT (cm)	STFF	Tratamento
1	28	12	3,3/3,7	0/rev	0,4	Sim	Laser
2	33	12	1,6/1,7	N/N	0,1	Não	-
3	27	12	3,7/1,0	Rev/0	2,7	Sim	Laser
4	41	12	1,5/1,0	N/N	0,5	Não	-
5	28	12	1,5/1,3	N/N	0,2	Não	-
6	31	12	0,7/0,8	N/N	0,1	Não	-
7	40	12	1,7/1,7	N/N	0	Não	-
8	36	13	2,7/1,4	N/N	1,3	Não	-
9	33	12	1,6/1,7	N/N	0,1	Não	-
10	30	12	1,1/1,0	N/N	0,1	Não	-
11	33	11	1,0/1,0	N/N	0	Não	-
12	44	12	1,5/1,5	N/N	0	Não	-
13	33	12	1,1/1,6	N/N	0,5	Não	-

Quadro 15. Características demográficas (idade materna, idade gestacional na altura do 1º exame), valores da translucência da nuca e da "onda" A do ducto venoso medidos às 10-14 semanas. Discrimina-se ainda os fetos que vieram a desenvolver STFF e o tipo de tratamento que foi realizado. N= *fluxo normal*; 0= *fluxo nulo*; Rev= *fluxo invertido*.

Discussão

Embora a prevalência de gémeos esteja frequentemente subestimada, situando-se entre os 1,05-1,35% (Guttmacher, 1953), constata-se grandes variações étnicas: a frequência de gemelaridade é máxima entre os Negros (na Nigéria cifra-se em 57 gémeos/1000 nados-vivos) e mínima entre os Orientais (na China situa-se em 3 gémeos/1000 nados-vivos), resultando esta discrepância das taxas diferentes de gémeos dizigóticos, já que a taxa de gémeos monozigóticos se tem mantido mais ou menos constante ao longo do tempo (3,5 gémeos monozigóticos/1000 nados-vivos) (Bulmer, 1970). Nos últimos anos, no entanto, têm-se verificado um ligeiro acréscimo nesta taxa de gémeos monozigóticos (Murphy & Rey, 1997).

Entre os factores que influenciam a frequência de gémeos dizigóticos contam-se a idade materna, de paridade e a concepção imediata após a suspensão do anticoncepcional oral, e o recurso cada vez mais vulgarizado às técnicas de reprodução medicamente assistida (Jewell & Hip, 1995).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

Existem dois tipos de gêmeos: gêmeos *monozigóticos*, idênticos ou uni-ovulares (que resultam da divisão precoce de um ovo, fertilizado por um único espermatozóide, em duas massas celulares idênticas, que contêm o mesmo genótipo); e gêmeos *dizigóticos*, fraternos, bi-ovulares ou não-idênticos (que resultam da fertilização de dois óvulos por espermatozoides diferentes, havendo uma separação desigual das contribuições genéticas materna e paterna). Cerca de 2/3 das gravidezes são dizigóticas e 1/3 são monozigóticas.

As gravidezes de gêmeos dizigóticos possuem duas placentas e dois sacos amnióticos, pelo que a placentação é sempre do tipo bicoriônica biamniótica. Nos gêmeos monozigóticos, o processo de placentação é mais complexo, de modo que o número de córions e âmnios varia de acordo com o tempo que decorre entre a fertilização e a divisão do zigoto (teoria de Corner, 1955) (Figura 43). Em cerca de 30% dos gêmeos monozigóticos, a divisão zigótica ocorre nas primeiras 72 horas após a fertilização, e a placenta vai ser bicoriônica biamniótica. Em cerca de 65% dos gêmeos monozigóticos, a divisão zigótica acontece entre os 4 e 8 dias após a fertilização, e ambos os fetos vão partilhar uma placenta única (monocoriônica), mas cada um deles ocupa um saco amniótico separado (biamniótica). Numa proporção muito reduzida (cerca de 5% dos gêmeos monozigóticos), a divisão zigótica ocorre 8 dias após a fertilização e resulta numa placentação monocoriônica monoamniótica.

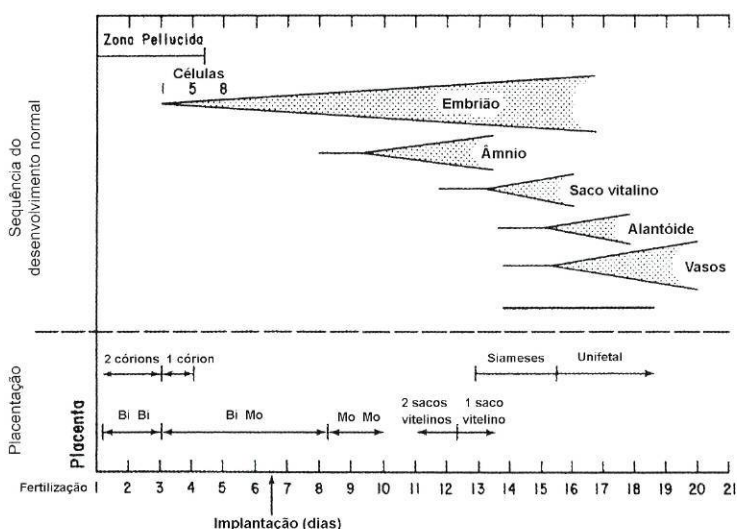


Figura 43. Sequência de acontecimentos embrionários (metade superior) e tipo de placentação de acordo com a altura da divisão zigótica. BiBi= bicoriônica biamniótica; MoBi= monocoriônica biamniótica; MoMo= monocoriônica monoamniótica (adaptado de Benirschke & Kim 1973).

Capítulo 4

Em casos muito raros (<1 em 50.000 partos), a divisão zigótica realiza-se mais de 13 dias após a fertilização e resulta em gémeos siameses (diplópagos).

No caso particular dos gémeos monozigóticos com placentação monocoriónica biamniótica, em que se verifica a existência de uma membrana amniótica interfetal fina (limiar < 2 mm) e o sinal *T* na ecografia realizada antes das 14 semanas, a taxa de complicações durante a gravidez é maior que nas gravidezes dizigóticas. É assim de máxima importância a definição da corionicidade, de preferência no 1º trimestre (Fisk & Bennett, 1995). A combinação dos dados ecográficos relativos ao número de placentas, concordância do sexo fetal, presença de septo interfetal, ausência do sinal *lambda* e o número de camadas da membrana interfetal é fidedigna em 92% dos casos de placentação monocoriónica (Divon, 1989, 1995; Bajoria et al, 1997), e se o exame fôr realizado no 1º trimestre pode atingir uma precisão de 100% (Kurtz et al, 1992; Fisk & Bennett, 1995; Sepulveda et al, 1996).

Uma das complicações mais graves, que afecta 4-35 % das gravidezes monocoriónicas, é o síndrome de transfusão feto-fetal. Este síndrome ocorre na presença de anastomoses vasculares do tipo arteriovenoso (A-V) de grande calibre que desviam uma grande quantidade de sangue entre os fetos (Schatz, 1882); no entanto, este tipo de anastomoses ocorre na maioria das placentas monocoriónicas (Schatz, 1900; Robertson & Neer, 1983). Em casos muito raros a existência deste tipo de anastomoses também foi descrita em placentas bicoriónicas mas em termos práticos tudo se passa como se elas não existissem (Reisner et al, 1993). Nas anastomoses A-V um cotilédone alimentado pela artéria de um gémeo é drenado por uma veia para o outro gémeo, não existindo uma comunicação directa. Quando a sua presença não se acompanha de anastomoses arterio-arteriais (A-A) ou veno-venosas (V-V) superficiais compensatórias, o gémeo dador estará unidirecionalmente a doar sangue para o receptor. Estas últimas anastomoses são aquelas implicadas na morte intra-uterina do co-gémeo e nas sequelas neurológicas por hipotensão súbita (Bejar et al, 1990).

Dado que as anastomoses vasculares estão habitualmente presentes em quase todas as placentas monocoriónicas deve assumir-se que a transfusão interfetal é um acontecimento normal nas gravidezes com placentação monocoriónica. A demonstração *in vivo* deste facto foi posta em evidência pela injeccção de marcadores num gémeo, como o pancurónio (Tanaka et al, 1992), glóbulos rubros de adulto (Bruner & Rosemund, 1993) ou Levovist® (Denbow et al, 1997) e a sua demonstração no outro gémeo. Da mesma forma, o facto de existirem sequelas, por lesão hipotensiva e desequilíbrio circulatório, no co-gémeo após a morte de um dos gémeos

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

neste tipo de placentas (mas não nas placentas bicoriônicas) (Fusi et al, 1991; Okamura et al, 1994), evidencia a existência de comunicação entre as circulações de ambos os fetos.

A primeira referência a um desequilíbrio hemodinâmico com base na existência de anastomoses profundas apareceu no princípio do século como proposta para o mecanismo fisiopatológico subjacente ao STFF (Schatz, 1900). No entanto, só na década de 90 é que foram descritos os primeiros estudos angioarquitecturais das placentas monocoriônicas em busca da razão vascular para que apenas uma minoria de casos desenvolva STFF. Num estudo prospectivo controlado *ex vivo* Bajoria e colaboradores (1995) perfundiram 30 placentas monocoriônicas com uma solução anti-coagulante imediatamente antes do parto, delineando depois as anastomoses com a injeção de um corante. Dez destas placentas eram de gémeos com evidência de STFF e as outras 10, de gémeos monocoriônicos sem esta complicação. Este último grupo apresentava múltiplas anastomoses superficiais, ao contrário do grupo com STFF em que estas anastomoses A-V unidireccionais se situavam profundamente em número reduzido (mediana de 1 versus 6, respectivamente), sem anastomoses superficiais bidireccionais compensatórias. Posteriormente, Machin e colaboradores (1996) demonstraram em 69 placentas monocoriônicas que aquelas com anastomoses A-V unidireccionais, na ausência de anastomoses A-A superficiais, correspondiam às gravidezes em que se verificou a existência de STFF, em comparação com apenas 11% dos casos com anastomoses superficiais presentes (Machin et al, 1996). Estudos de Doppler codificado a cores das anastomoses A-A, as únicas evidenciáveis *in vivo*, demonstraram num estudo preliminar que a sua existência se relacionava com uma incidência inferior a 10% de STFF ao contrário dos casos em que, estando ausentes, 60% desenvolviam STFF (Erskine et al, 1986; Hecher et al, 1994; Machin et al, 1996; Denbow et al, 1996; Duncan et al, 1997).

A dificuldade de estudar *in vivo* as placentas monocoriônicas devido à enorme variedade de condicionantes fisiológicas envolvidas na compensação circulatória e à raridade deste tipo de placentação, e o parco contributo dos estudos animais pela falta de um modelo animal de placentação monocorial, levou Talbert e colaboradores a criar um modelo computadorizado de unidades fetoplacentárias monocoriais para investigar variáveis hemodinâmicas, osmóticas e metabólicas (Talbert et al, 1996). Matematicamente foi assim possível demonstrar a transfusão unidireccional ou bidireccional assimétrica interfetal nos casos de STFF grave, condicionando diferenças hidrostáticas e osmóticas entre as duas circulações. Estes estudos validam a hipótese original de Schatz que refere que anastomoses superficiais compensam o desequilíbrio hemodinâmico desencadeado pelas anastomoses profundas.

Capítulo 4

Outra hipótese explicativa, menos difundida, para a existência de STFF é a maior frequência de inserção velamentosa do cordão nas gravidezes monocoriónicas, de tal modo que se estabelece uma distribuição desigual de fluxo sanguíneo para cada um dos fetos, já que o cordão inserido nas membranas é mais facilmente comprimido (Fries et al, 1993). Este conceito é ainda reforçado pelos achados de Bruner et al (1998) que referem a possibilidade de placentação anormal por competição desigual para os locais de implantação no endométrio e proliferação vascular anormal nos casos que desenvolvem STFF (Bruner et al, 1998).

Os critérios ecográficos mais comumente aceites para o diagnóstico pré-natal do STFF incluem discordância do crescimento fetal, oligoâmnios no gêmeo com restrição de crescimento coexistente com hidrâmnios do gêmeo maior, e concordância de sexo fetal (Wittmann et al, 1981; Brennan et al, 1982; Divon et al, 1995). No entanto estes critérios aplicam-se a um grupo heterogéneo de situações que têm em comum uma sequência de oligoâmnios e hidrâmnios (Bruner & Rosemond, 1993; Bruner et al, 1998). Pode assim renovar-se a definição de STFF, incluindo-o como um subtipo deste conceito mais abrangente que é a sequência de oligoâmnios-hidrâmnios. Tal renovação conceptual assenta no facto de, efectuando cordocentesis seriadas para documentação da transfusão interfetal, esta se verificar em apenas 40% dos casos.

Clinicamente este síndrome vai manifestar-se por um feto receptor pletórico, com hipervolemia (insuficiência cardíaca congestiva) que urina em excesso (hidrâmnios), e por um feto anémico, com hipovolemia (insuficiência cardíaca de alto débito), que urina pouco (oligoâmnios). Esta desproporção hemodinâmica foi posta em evidência por estudos de fluxometria Doppler em fetos com STFF (Rizzo et al, 1994; Hecher et al, 1995b): a circulação no receptor mostrou alterações compatíveis com insuficiência cardíaca por hipervolemia (diminuição das velocidades no compartimento venoso durante a diástole e aumento da pressão ventricular telediastólica), enquanto no dador, as alterações circulatórias foram consistentes com uma diminuição do retorno venoso por hipovolemia e aumento da pós-carga cardíaca por elevação da resistência placentária. Entre os achados mais comuns destacam-se a existência de pulsatilidade na veia umbilical, fluxo ausente ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular e regurgitação tricúspida no receptor, e fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical do dador, nos casos de STFF manifesto.

Considerando a significativa morbimortalidade deste síndrome é mandatória não só a definição precoce do tipo de corionicidade por rotina (Kurtz et al, 1992; Fisk

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

& Bennett, 1995), mas também procurar um teste capaz de predizer atempadamente o aparecimento do STFF. Sebire e colaboradores propuseram a TN acima do percentil 95 como sinal discriminatório para os fetos em risco de STFF, já que 38% das gravidezes com TN aumentada desenvolveram STFF (Sebire et al, 1997a). Esta seria a manifestação das alterações hemodinâmicas subjacentes ao STFF que se traduziriam como TN aumentada entre as 10-14 semanas. No entanto, o valor preditivo negativo só reduziu a possibilidade de STFF nos fetos com TN normal de um risco *a priori* de 12% para um risco pós-teste de 9%, o que não parece ser clinicamente relevante.

Sabe-se que o ducto venoso é uma estrutura crucial na distribuição e regulação de sangue umbilical bem oxigenado e que possui um componente altamente sensível a alterações da capacidade funcional cardíaca – a “onda” A. Conforme já referido anteriormente, estudos realizados no 2º trimestre tardio e no 3º trimestre demonstraram a existência de fluxo nulo ou invertido durante a contracção auricular na maioria dos casos com insuficiência cardíaca com ou sem defeito cardíaco (Kiserud et al, 1993). Mais recentemente demonstramos um perfil fluxométrico semelhante em fetos entre as 10-14 semanas com translucência da nuca aumentada e cariótipo normal mas com defeito cardíaco subjacente (Matias et al, 1998d; Areias et al, 1998; Matias et al, 1999b).

O achado de fluxo nulo ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular (no feto receptor), nesta mesma janela temporal (10-14 semanas), em gémeos monocoriónicos com diferença de TN interfetal superior a 0,7 mm (2/13 casos) revelou-se premonitor do desenvolvimento de STFF às 18-20 semanas. Em dois dos nossos casos com discrepância de valores entre as TN mas com fluxo ductal normal não apareceram sinais de STFF. Da mesma forma, quando não se verificou diferença significativa da TN entre os dois fetos e o padrão de fluxo no ducto venoso foi normal (9/13), também não se verificou evolução para STFF.

Embora preliminares, estes resultados apontam para o interesse da avaliação combinada da translucência da nuca e do fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas, já que ambos os indícios são tradutores do desequilíbrio hemodinâmico fetal desde fases precoces da gravidez e poderiam antecipar o aparecimento do STFF. No entanto, para que este procedimento possa vir a ser considerado um método de rastreio útil e eficaz, terão que ser considerados os seguintes pontos:

Capítulo 4

1. *O diagnóstico da condição clínica deverá basear-se em critérios bem definidos:*

Não existe ainda concordância nos critérios de definição clínica do STFF (Brennan et al, 1982; Fisk et al, 1990). Aquele mais comumente aceite para descrever este síndrome é a discordância no volume de líquido amniótico a partir de metade da gravidez. Este facto pode ser pouco fidedigno, a menos que se desenvolva oligúria e oligoâmnios no dador, e poliúria e hidrâmnios grave no receptor. A existência de diferença de tamanho pode também existir mas não é mandatória (Divon et al, 1989; Lanni et al, 1998). Apesar do mapeamento das anastomoses placentárias não parecer clinicamente relevante (Hecher et al, 1995a), já a demonstração de sobrecarga cardíaca ou de insuficiência cardíaca congestiva no receptor poderia constituir um critério de diagnóstico válido para definir este síndrome (Rizzo et al, 1994; Hecher et al, 1995b)

2. *A condição clínica rastreada deverá ser prevalente e a gravidade da doença determina um prognóstico adverso se se adoptar uma atitude expectante:*

O STFF complica cerca de 15% (4-35%) das gravidezes gemelares monócóricas, representando assim cerca de 1% de todas as gravidezes gemelares (Robertson & Neer, 1983; Patten et al, 1989). Este síndrome é responsável por 17% da mortalidade perinatal (Steinberg et al, 1990), cerca de 12% das mortes neonatais e 8,4% das mortes infantis em gémeos, o que no seu conjunto corresponde a uma mortalidade 3-10 vezes superior à das gravidezes unifetais (Powers & Kiely, 1994). Esta taxa de mortalidade caracteristicamente mais elevada nas gravidezes monócóricas suplanta em 2-3 vezes a mortalidade que afecta as gravidezes gemelares bicóricas.

As anomalias de desenvolvimento são 6-8 vezes mais frequentes em gémeos do que em fetos únicos, facto este que não é inteiramente explicado pela maior prematuridade ou baixo peso (Williams et al, 1996). Do mesmo modo, as anomalias cardíacas são também cerca de duas vezes mais frequentes nos gémeos monozigóticos do que em gémeos dizigóticos (Burn & Corney, 1984), para além do receptor estar mais frequentemente afectado por cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo direito e estenose pulmonar (Popeck et al, 1993; Tolosa et al, 1993; Hecher et al, 1994; Zosmer et al, 1994).

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

3. *A intervenção pré-natal para tratar a condição clínica reduz significativamente a mortalidade e morbidade perinatal associadas a uma atitude expectante:*

A adoção de uma atitude expectante até às 28 semanas em caso de STFF está associada com uma mortalidade perinatal que varia entre 80-100% (Patten et al, 1989; Mahony et al, 1990). Estes maus resultados entusiasmaram os clínicos na procura de medidas terapêuticas eficazes, tal como as amniocenteses de drenagem seriadas (Saunders et al, 1992) e a ablação laser das anastomoses vasculares placentárias por fetoscopia (Ville et al, 1992b; DeLia et al, 1990, 1993, 1995; Ville et al, 1995). No entanto, ambas as soluções terapêuticas propostas mais não parecem ser do que tentativas de tratar sintomas e não a causa subjacente.

No caso da ablação laser, a sobrevivência cifra-se em vários centros nos 55% para ambos os fetos e em cerca de 70% para um só feto (Ville et al, 1995), enquanto os resultados das amniocenteses seriadas apresentados na literatura são muito variáveis. Antes de 1991, a sobrevivência dos fetos não ultrapassava 30-40%, enquanto nos últimos sete anos houve uma melhoria significativa da sobrevivência situando-se entre os 60-83% (Pinette et al, 1993; Trespidi et al, 1997).

No entanto, a sobrevivência que foi assegurada pela intervenção terapêutica, pode estar ensombrada pelas sequelas neurológicas posteriormente encontradas nos sobreviventes. Pinette e colaboradores (1993) relatam uma incidência de 36% de paralisia cerebral na população de gémeos tratada com amniocenteses seriadas (Pinette et al, 1993). Usando a mesma técnica terapêutica, Bajoria e colaboradores notaram a presença de cistos porencefálicos em 29% dos sobreviventes (4/14) e disfunção cardíaca em quatro dos outros sobreviventes (Bajoria et al, 1995); Trespidi e colaboradores reportaram uma taxa de *handicap* grave em 15% dos gémeos sobreviventes (4/26) (Trespidi et al, 1997). Numa série de mais de 130 casos de gémeos com STFF tratados por ablação laser das anastomoses, encontrou-se comparativamente uma incidência de compromisso neurológico muito inferior (<5%) nos sobreviventes com pelo menos um ano de vigiância (Ville et al, 1998, resultados não publicados).

A morte intra-uterina de um dos gémeos está associada com um aumento de 3-10 vezes na taxa de morbidade neurológica (Fusi & Gordon, 1990; Liu et al, 1992; Petterson et al, 1993; Denbow et al, 1998). A lesão visceral resultante de acidentes vasculares, principalmente cerebrais e renais, é o principal factor causador de morbidade no sobrevivente de uma gravidez gemelar monocoriónica (Isimatu et al, 1994; Prompeler et al, 1994; Okamura et al, 1994). A hipótese explicativa de que haveria passagem para o gémeo sobrevivente de substâncias semelhantes à

Capítulo 4

tromboplastina através das anastomoses vasculares placentárias (Benirschke, 1961; Moore et al, 1969), que causariam a morte deste por disseminação intravascular disseminada, nunca foi consubstanciada experimentalmente. No entanto, não é só a morte de um dos gémeos *in utero* que predispõe à paralisia cerebral por hipotensão súbita (Yoshioka et al, 1979). No caso do STFF, o risco está comprovadamente aumentado devido a alterações hemodinâmicas graves que expõem os fetos hidróticos a hipóxia prolongada e edema cerebral, causando necrose cerebral quando ambos os fetos nascem vivos (Bejar et al, 1990; Larroche et al, 1990).

Outra sequela não menos importante da existência de STFF é a possibilidade de morbidade cardíaca fetal, tal como a hipertrofia cardíaca, principalmente do ventrículo direito, secundária a estenose pulmonar funcional (Popeck et al, 1993; Tolosa et al, 1993; Hecher et al, 1994; Zosmer et al, 1994), e a hipertensão arterial fetal (Tolosa et al, 1993). Esta "lesão" cardíaca parece poder explicar-se pelo aumento de pós-carga no receptor, que possui pressão sistémica elevada, com um consequente aumento da pressão no canal arterial e obstrução ao fluxo de saída do ventrículo direito.

4. O método de rastreio deve ser fácil de realizar, barato e não invasivo e a sensibilidade do teste deverá ser elevada.

A translucência da nuca é facilmente mensurável por ecografistas treinados e o seu uso está cada vez mais difundido como método eficaz no rastreio de cromossomopatias (Snijders et al, 1998). No entanto, uma TN acima do percentil 95 só é encontrada em 30% dos casos de STFF grave (Sebire et al, 1996, 1997), e mesmo que seja usado um limiar de 0,7 mm para a diferença de TN entre os dois gémeos, a diferença a considerar é tão pequena que dificilmente será clinicamente relevante para melhorar a taxa de detecção do STFF. No entanto, esta janela entre as 10-14 semanas, para além de possibilitar a determinação com maior fidedignidade do tipo de corionicidade (Bessis & Papiernik, 1981; Monteagudo et al, 1994; Sepulveda et al, 1996), permitirá completar a informação veiculada pela TN, ao efectuar a avaliação do fluxo no ducto venoso e aferir indirectamente o estado funcional do coração. O reconhecimento precoce do risco de desenvolver o STFF poderá assim permitir uma intervenção mais atempada, precedendo a instalação de danos irreversíveis perinatais.

4.4.1. Discussão com os revisores

1. *Neste estudo que tipo de população-controlo foi usada para testar o significado da diferença interfetal encontrada para os valores de translucência da nuca nos gémeos monocoriónicos?*

A avaliação do significado da diferença entre os valores da translucência da nuca e do fluxo no ducto venoso às 10-14 semanas nos gémeos monocoriónicos necessita, para ter expressão, da avaliação destes mesmos parâmetros numa outra população de gémeos que não desenvolva síndrome de transfusão feto-fetal. Sabe-se que os gémeos dizigóticos têm a mesma incidência de TN acima do P95 que os fetos das gravidezes unifetais, ao contrário dos gémeos monocoriónicos em que a prevalência da translucência da nuca é 4 vezes superior.

Com a intenção de definir uma população-controlo, está em curso um estudo da translucência da nuca e do fluxo no DV em gravidezes bicoriónicas biamnióticas. As diferenças entre os valores de translucência da nuca e a existência de fluxo anormal no ducto venoso sugerem nos gémeos dizigóticos, tal como nos fetos de gravidezes unifetais, a existência de cromossomopatia e/ou cardiopatia fetal subjacente.

2. *Considera importante a avaliação ecocardiográfica (pré e pós-natal) dos gémeos monocoriónicos, afectados pelo síndrome de transfusão feto-fetal?*

Dado o reconhecimento da morbilidade cardíaca que afecta os gémeos monocoriónicos que desenvolvem *in utero* um síndrome de transfusão feto-fetal, traduzida na forma de cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo direito secundária a estenose pulmonar no receptor, é importante a avaliação ecocardiográfica pós-natal. No entanto também é amplamente reconhecida a existência no feto de insuficiência cardíaca congestiva (receptor) e de alto débito (dador) por vários estudos do compartimento venoso. Está assim plenamente justificada a avaliação pré-natal de todos os gémeos monocoriónicos por um Cardiologista Perinatal.

Referências

- Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *Br Med J* 1992; 304: 671-4
- Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiachi S, Hegesh J. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 69-72
- Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Genet* 1977; 14: 313-5
- Allan LD, Tynan MJ, Campbell S. Echocardiographic and anatomic correlates in the fetus. *Br Heart J* 1980; 44: 444-50
- Allan LD, Crawford DC, Anderson RH, Tynan MJ. Echocardiographic and anatomical correlations in fetal congenital heart disease. *Br Heart J* 1984; 52: 542-8
- Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J* 1986; 292: 1717-9
- Ammala P, Salonen R. First-trimester diagnosis of hydroletharus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 60-2
- Anneren G, Sara BR, Hall T, Tuveno K. Growth and somatomedin responses to growth in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61: 48-51
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Superior vena cava and hepatic vein Doppler echocardiography in healthy adults. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1032-9
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-61
- Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandão O. Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives? *Fetal Diagn Ther* 1998a; 13: 111-4
- Areias JC, Matias A, Montenegro N. Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses. *J Perinatal Med* 1998b; 26: 157-67
- Bacchus C, Sterz H, Buselmaier W, Sahai S, Winking H. Genesis and systematization of cardiovascular anomalies and analysis of skeletal malformations in murine trisomy 16 and 19. Two animal models for human trisomies. *Hum Genet* 1987; 77: 12-22
- Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 856-63
- Bajoria R, Kingdom J. The case for routine determination of chorionocity and zygosity in multiple pregnancy. *Prenatal Diagn* 1997; 17: 1207-25
- Bebbington MW, Wittman BK. Fetal transfusion syndrome: antenatal factors affecting outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 913-5
- Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H. Antenatal origin of neurological damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230-6
- Ben Ami M, Perlitz Y, Haddad S, Matilsky M. Increased nuchal translucency is associated with asphyxiating thoracic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 297-8
- Benirschke K. Twin placenta in perinatal mortality. *NY State J Med* 1961; 61: 1499-508

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973; 288: 1276-84
- Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 477-81
- Berry SM, Puder KS, Bottoms SF, Uckele JE, Romero R, Cotton DB. Comparison of intrauterine hematological and biochemical values between twin pairs with or without stuck twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1403-10
- Bersu ET. Anatomical analysis of the developmental effects of aneuploidy in man – the Down's syndrome. *Am J Med Genet* 1980; 5: 399-420
- Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. *Twin Research 3: Twin Biology and Multiple Pregnancy*, Allan Liss Inc 1981, 183-7
- Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 386-8
- Bierman JM, Siegel E, French FE, Simonian K. Analysis of the outcome of all pregnancies in a community: Kauai pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 37-45
- Bilardo CM, Pajkrt E, de Graff IM, Mol BWJ, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 401-6
- Blanco AP. Evolutionary patterns in ontogenetic transformation: from laws to regularities. *Int J Dev Biol* 1996; 40: 845-58
- Bonnet D, Sidi D. What's new in pediatric cardiology? *Arch Pediatr* 1999; 6: 777-80
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916-8
- Boué J, Boué A. Anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés. In: *Anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés*. Boué A, Thibault C (Eds). INSERM, Paris 1973; 29-55
- Boué A, Boué J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. In: *Cytogenetics of Pregnancy Wastage*. Harris H, Hirschhorn K (Eds), Plenum Press, New York 1985; 1-57
- Braithwaite JM, Economides DL. The measurement of nuchal translucency with transabdominal and transvaginal sonography – success rates, repeatability and levels of agreement. *Br J Radiol* 1995; 68: 720-3
- Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1201-4
- Brambati B, Lanzani A, Tului L. Ultrasound and biochemical assessment of first trimester pregnancy. In: *Normal and Abnormal Development and Growth*. Chapman M, Grudzinskas JG, Chard T (Eds), Springer Verlag, New York, 1991; 181-94
- Brennan JN, Diwan RV, Rosen MG, Bellon EM. Fetofetal transfusion syndrome: prenatal ultrasonographic diagnosis. *Radiology* 1982; 143: 535-6
- Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Khun P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 918-22
- Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 127-32

Capítulo 4

- Bromley B, Estrooff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at a high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1473-81
- Bronshtein M, Siegler E, Yoffe N, Zimmer EZ. Prenatal diagnosis of ventricular septal defect and overriding aorta at 14 weeks' gestation, using transvaginal sonography. *Prenat Diagn* 1990; 10: 697-702
- Bronshtein M, Zimmer EZ, Milo S, Ho SY, Lorber A, Gerlis LM. Fetal cardiac abnormalities detected by transvaginal sonography at 12-16 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 374-8
- Bronshtein M, Siegler E, Eshcoli Z, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1992; 40: 38-42
- Bronshtein M, Zimmer EZ, Gerlis LM, Lorber A, Drugan A. Early ultrasound diagnosis of fetal congenital heart defects in high-risk and low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 225-9
- Bruner JP, Rosemond W. Twin-to-twin transfusion syndrome: a subset of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 925-30
- Bruner JP, Anderson TL, Rosemond W. Placental pathophysiology of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence and the twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 1998; 19: 81-6
- Bulas D, Saal H, Allen JF, Kapur S, Nies BM, Newman K. Cystic hygroma and congenital diaphragmatic hernia: early prenatal sonographic evaluation of Fryns' syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 867-75
- Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1242-7
- Bulmer MG. *The Biology of Twinning in Man*. Oxford, Clarendon Press 1970
- Burgoyne PS, Holland K, Stephens R. Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data. *Hum Reprod* 1991; 6: 555-65
- Burn J, Corney G. Congenital heart defects and twinning. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984; 33: 61-9
- Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IME, Stewart PA, Justmann RE, Wladimiroff JW. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 67-72
- Byrne J, Warburton D, Kline J, Blanc W, Stein Z. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology* 1985; 32: 297-315
- Callan NA, Maggio M, Stegar S, Kan JS. Fetal echocardiography: indications for referral, prenatal diagnoses, and outcomes. *Am J Perinatol* 1991; 8: 390-4
- Carvalho J, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351: 1023-7
- Chinn A, Fitzsimmons J, Shepard T, Fantel A. Congenital heart disease among spontaneous abortuses and stillborn fetuses: prevalence and associations. *Teratology* 1989; 40: 475-82
- Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 1989; 352-6
- Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural anomalies in a low risk population. *Br Med J* 1991; 303: 1165-9
- Cincotta RB, Fisk N. Current thoughts on twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 290-302

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 648-55
- Corner GW. The observed embryology of human single-ovum twins and other multiple births. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 933-51
- Cuckle HS, Ellis AR, Seth J. Provision of screening for Down's syndrome. *Br Med J* 1995; 311: 512
- Cuckle H. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet*. 1997; 350: 1629-30
- Curry CJR. Pregnancy loss, stillbirth, and neonatal death. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 157-92
- D'Amelio R, Giorlandio C, Masala L. Fetal echocardiography using transvaginal and transabdominal probes during the first period of pregnancy: a comparative study. *Prenat Diagn* 1991; 11: 69-75
- Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJM, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 416-8
- Davis GK, Farquhar CM, Allan LD, Crawford DC, Chapman MG. Structural cardiac abnormalities in the fetus: reliability of prenatal diagnosis and outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 27-31
- DeVore GR, Horenstein J, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1054-64
- DeVore GR, Horenstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 338-342
- DeLia JE, Cruikshank DP, Keye W Jr. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1046-53
- DeLia JE, Kuhlmann RS, Cruikshank DP, O'Bee LR. Current topic: placental surgery – a new frontier. *Placenta* 1993; 14: 477-83
- DeLia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, Cruikshank DP. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe pre-viable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1202-11
- Denbow M, Cox P, Talbert D, Fisk N. Association of arterio-arterial anastomoses in vivo with the fetofetal transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8 (suppl. 1): 88
- Denbow ML, Blomley MJK, Cosgrove DO, Fisk NM. Ultrasound microbubble contrast angiography in monozygotic twin fetuses. *Lancet* 1997; 349: 773
- Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD, Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 479-83
- Divon MY. Discordant twins - a prospective study of the diagnostic value of real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:757-60
- Divon MY. Ultrasound in twin gestation. In: *Seminars in Perinatology: Twin Gestation*. Chervenak FA, D'Alton ME (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1995; 19: 404-12
- Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 688-91
- Duncan KR, Denbow ML, Fisk NM. The etiology and management of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1227-36
- Dunlap SS, Aziz MA, Rosenbaum KN. Comparative anatomic analysis of human trisomies 13, 18 and 21: I. The forelimb. *Teratology* 1986; 33: 1577-9

Capítulo 4

- *Dustan FDJ, Nix ABJ. Screening for Down's syndrome: the effect of test date on the detection rate. Ann Clin Biochem 1998; 35: 57-61*
- *Eliyahu S, Weiner E, Lahav D, Shalev E. Early diagnosis of Jarcho-Levine syndrome: a prospective screening program in one family. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 314-8*
- *Erskine RL, Ritchi JW, Murnaghan GA. Antenatal diagnosis of placental anastomosis in a twin pregnancy using Doppler ultrasound. Br J Obstet Gynecol 1986; 83: 955-95*
- *European Committee for Ultrasound Radiation Safety. Clinical Safety Statement. Eur J Ultrasound 1996; 4: 145*
- *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. 1998: efsumb@compuserve.com*
- *Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neil CA, Perry LW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. Am J Epidemiol 1985; 121: 31-6*
- *Ferguson-Smith MA, Yates JWR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52.965 amniocentesis. Prenat Diagn (Special Issue) 1984; 4: 5-44*
- *Fermont L, DeGreeter B, Aubry MC, Kachaner J, Sidi D. A close collaboration between obstetricians and pediatric cardiologists allows antenatal detection of severe cardiac malformations by 2D echocardiography. 2nd World Congress of Pediatric Cardiology 1985, New York, 10*
- *Fisk NM, Borrell A, Hubinont C, Tannirandorn Y, Nicolini U, Rodeck CH. Fetofetal transfusion syndrome: do the neonatal criteria apply in utero? Arch Dis Child 1990; 65: 657-61*
- *Fisk NM, Vaughan J, Smidt M, Wigglesworth J. Transvaginal ultrasound recognition of nuchal oedema in the first-trimester diagnosis of achondrogenesis. J Clin Ultrasound 1991; 19: 586-90*
- *Fisk NM, Bennett PR. Prenatal determination of chorionicity and zygosity. In: Proceedings of the RCOG Study Group on Multiple pregnancy. Ward H, Whittle M (Eds), RCOG Press, London 1995; 1243-56*
- *Food and Drug Administration. Guide for Measuring and Reporting Acoustic Output of Diagnostic Ultrasound. Rockville, MD: FDA, Center for Devices and Radiological Health, 1992*
- *Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Neonatal heart disease. Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick EH (Eds). Grune and Stratton, New York. 1972: 21-2*
- *Fries MH, Goldstein RB, Kilpatrick SJ, Golbus MS, Callen PW, Filly RA. The role of velamentous cord insertion in the etiology of twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 1993; 81: 569-74*
- *Fukada Y, Yasumizu T, Takizawa M, Amemya A, Hoshi K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in the first and early second trimester. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 76: 913-6*
- *Fusi L, Gorson H. Twin pregnancy complicated by intrauterine death. Problem and outcome with conservative management. Br J Obstet Gynecol 1990; 511-6*
- *Gembruch U, Knople G, Chatterjee M, Bald R, Hansmann M. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and Doppler echocardiography. Obstet Gynecol 1990; 75: 496-8*
- *Gembruch U, Knople G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. Ultrasound Obstet Gynecol 1993, 3: 310-7*
- *Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Prenat Diagn 1997; 17: 1283-98*

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Gembruch U, Baschat AA, Knopfle G, Hansmann M. Results of chromosomal analysis in fetuses with cardiac anomalies as diagnosed by first- and early second trimester echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 391-6
- Gerlis LM. Cardiac malformations in spontaneous abortions. *Int J Cardiol* 1985; 7: 29-43
- Gilbert EF, Opitz JM. Developmental and other pathological changes in syndromes due to chromosomal abnormalities. In: *Perspectives in Pediatric Pathology*. Rosenberg HS, Bolande R (Eds), Masson Publishing, New York 1982; 334-42
- Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Heat SG. Relaxation-systolic pressure relations. A load-independent assessment of left ventricular contractility. *Circulation* 1997; 95: 745-50
- Golbus MS. Chromosome aberrations and mammalian reproduction. In: *Chromosome Aberrations and Mammalian Reproduction*. Mastroianni LJ, Biggers JD (Eds), Plenum, New York 1981; 257-72
- Gould SJ. *The Panda's Thumb*. W. W. Norton, New York 1980; 160-9
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. The European Study Group. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the EUROFETUS study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 446-54
- Guttmacher AF. The incidence of multiple births in man and in some other uniparae. *Obstet Gynecol* 1953; 2: 22-31
- Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 330-3
- Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18: 29-34
- Hall B. Delayed ontogenesis in human trisomy syndromes. *Hereditas* 1965; 52: 334-44
- Hecher K, Sullivan JD, Nicolaides KH. Temporary iatrogenic fetal tricuspid atresia in a case of twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Heart* 1994; 72: 457-60
- Hecher K, Ville Y, Nicolaides KH. Color Doppler ultrasonography in the identification of communicating vessels in twin-to-twin transfusion syndrome and acardiac twins. *J Ultrasound Med* 1995a; 14: 37-40
- Hecher K, Ville Y, Snijders RJM, Nicolaides KH. Doppler studies of the fetal circulation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995b; 5: 318-24
- Heuhns ER, Hecht F, Keil JV, Motulsky AG. Developmental hemoglobin abnormalities in a chromosomal triplication: D1 trisomy syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 89-97
- Hewitt B. Nuchal translucency in the first trimester. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1993; 33: 389-91
- Hobbins JC, Jones OW, Gottesfeld S, Persutte W. Transvaginal sonography and transabdominal embryoscopy in the first-trimester diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome, type 2. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 546-9
- Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19.502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-7
- Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 155-65
- Hook EB. Rates of Down's syndrome in livebirths and at midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1978; 1053-4
- Hook EB. Prevalence of chromosome abnormalities during human gestation and implications for studies of environmental mutagens. *Lancet* 1981; 2: 169-72

Capítulo 4

- Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 110-6
- Hosli IM, Tercanli S, Rehder H, Holzgreve W. Cystic hygroma as an early first-trimester ultrasound marker for recurrent Fryns' syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 422-4
- Huhta JC, Carpenter RJ, Moise KJ, Deter RL, Ott DA, McNamara DG. Prenatal diagnosis and postnatal management of critical aortic stenosis. *Circulation* 1987; 75: 573-6
- Huisman TWA, Bilardo CM. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 397-99
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995a; 172: 1411-13
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Cardiac defects in first trimester fetuses with trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 1995b; 10: 381-6
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relation to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995c; 10: 3049-51
- Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1995d; 58: 374-6
- Hyett JA, Brizot ML, von Kaisenberg C, McKie AT, Farzenah F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic factor and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996a; 87: 506-10
- Hyett JA, Moscoso G, Papapanagioutou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great vessels in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996b; 7: 245-50
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997a; 69: 207-16
- Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997b; 10: 242-6
- Hyett JA, Noble P, Sebire N, Snijders RJM, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogriposis presents with fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997c; 9: 310-13
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population-based cohort study. *Br Med J* 1999; 318: 81-5
- Isimatu J, Hori D, Miyajima S, Hamada T, Yakushiji M, Nishimi T. Twin pregnancies complicated by death of one fetus in the second and third trimester. *J Matern Fetal Invest* 1994; 4: 141-4
- Jackson S, Porter H, Vyas S. Trisomy 18: first-trimester nuchal translucency with pathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 55-6
- Jewell SE, Yip R. Increasing trends in plural births in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 229-32
- Johnson P, Sharland G, Maxwell D, Allan L. The role of transvaginal sonography in the early detection of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 248-51
- Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, Heeger S, Evans M. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 156-61
- Johnson P, Sharland G, Maxwell D, Allan LD. The role of transvaginal sonography in the early detection of congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 248-51

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3: 15-20
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 109-14
- Kleinman CS, Dommerstein RL, DeVore GR. Fetal echocardiography in non-immune fetal hydrops: a technique for evaluation of in utero heart failure. *N Engl J Med* 1980; 306: 568-75
- Kleinman CS. The responsibilities of the perinatal cardiologist: outcome analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 380-5
- Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Heringa MP, Mantingha A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16: 797-805
- Kurtz AB, Wapner RJ, Mata J, Johnson A, Morgan P. Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity. *Radiology* 1992; 185: 759-62
- Lanni R, Fusco D, Marinacci C, Grimaldi V, Corchia C, Mastroiacovo P. Birth weight discordancy in twins: new definitions and standards. *Obstet Gynecol* 1998; 76: 37-40
- Larroche JC, Droulle P, Delezoide AL, Narcy F, Nessman C. Brain damage in monozygous twins. *Biol Neonate* 1990; 57: 261-78
- Lazanakis MS, Rodgers K, Economides DL. Increased nuchal translucency and CATCH 22. *Prenat Diagn* 1998; 18: 507-10
- Leon IG. Pregnancy termination due to fetal anomaly: clinical considerations. *Infant Ment Health J* 1995; 16: 122-6
- Leung MP, Tang MH, Ghosh A. Prenatal diagnosis of congenital heart malformations: classification based on abnormalities detected by the four-chamber view. *Prenat Diagn* 1999; 19: 305-13
- Levi S, Montenegro N. EUROFETUS: an evaluation of routine ultrasound screening for the detection of fetal defects: aims and methodology. In: *Ultrasound Screening for Fetal Anomalies: is it worth it?* Levi S, Chervenak FA (Eds) *Annals of the NY Acad Sciences* 1997; 103-18
- Liu S, Benirschke K, Scioscia AL, Mannino EL. Intrauterine death in multiple gestation. *Acta Genet Med Gemellol* 1992; 41: 5-26
- Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year-study of 8849 deliveries. *Br Med J* 1992; 304: 1474-8
- Machin G, Still L, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 mono-chorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet* 1996; 61: 229-36
- Macri JN, Spencer K, Garver K, Buchanan PD, Say B, Carpenter NJ, Muller F, Boué A. Maternal serum free beta hCG screening: results of studies including 480 cases of Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 97-108
- Macri JN, Spencer K. Towards the optimal protocol for Down's syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1668-9
- Mahony BS, Petty CN, Nyberg DA, Luthy DA, Hirsch JH. The stuck twin phenomenon: ultrasonographic findings, pregnancy outcome and management with serial amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1513-22
- Mathis G. Probing molecular interactions with homogenous techniques based on rare earth cryptates and fluorescence energy transfer. *Clin Chem* 1995; 41: 1391-7

Capítulo 4

- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O. Anomalous venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998a; 11: 209-13
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b; 12: 380-4
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O. The importance of Doppler in the first trimester of gestation for the detection of fetal cardiac malformations. *Adv Obstet Perinatol* 1998c; 9: 75-81
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Nicolaidis KH. Anticipating twin-twin transfusion syndrome: the putative role of nuchal translucency and ductus venosus evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998d; 8: 196 (abstract)
- Matias A, Huggon I, Areias JA, Montenegro N, Nicolaidis KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 11-14 weeks. 1999a (no prelo)
- Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Research* 1999b (no prelo)
- Mikamo K. Anatomic and chromosomal studies in the spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 243-54
- Mitchell SC, Korones SB. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43: 323-32
- Miyabara S, Suzumori K, Winking H, Nakayama M. Structural defects of the vascular system in 45,XO fetuses: integrated interpretation of the pathogenesis. In: *Basic and clinical approaches to Turner syndrome*. Hibi I, Takano K (Eds). Elsevier, Amsterdam 1993; 61-8
- Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 824-9
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997a; 10: 265-8
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997b; 23: 171-6
- Moore M, McAdams A, Sutherland J. Intrauterine disseminated intravascular coagulation: a syndrome of multiple pregnancy with a dead fetus. *J Pediatr* 1969; 74: 523-8
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-5
- Moscoso G. Fetal nuchal translucency: a need to understand the physiological basis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 6-8
- Mosehi M, Thilaganathan B. Nuchal translucency: a new marker for antenatal diagnosis of aortic coarctation. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1044-5
- Murphy M, Hey K. Twinning rates. *Lancet* 1997; 349: 1349-55
- Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in first- and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 43-8
- Nageotte MP, Hurwitz SR, Varizi ND, Pandian MR. Atriopeptin in the twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 867-70
- Nicolaidis 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

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 975-8
- Opitz JM. The development field concept. *Am J Med Genet* 1985; 21: 1-12
- Opitz JM, Gilbert-Barness EF. Reflections on the pathogenesis of Down syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 7: 38-51
- Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First trimester screening for aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 381-6
- Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1741-7
- Pajkrt E, Bilardo CM, van Lith JM, Mol BW, Bleker OP. Nuchal translucency measurement in normal fetus. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 994-7
- Paladini D. Prenatal screening of congenital heart disease between ethics and cost-effectiveness. Time for a change in current prenatal ultrasound screening policies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 225-8
- Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1046-51
- Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995a; 5: 15-9
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1995b; 102: 957-62
- Patten RM, Mack LA, Harvey D, Cyr DR, Pretorius DH. Disparity of amniotic fluid volume and fetal size: problem of the stuck twin – US studies. *Radiology* 1989; 172: 153-7
- Petrikovsky BM, Gross B, Bilare M, Solamanzadeh K, Simahaee E. Prenatal diagnosis of pseudothalidomide syndrome in consecutive pregnancies of a consanguineous couple. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 425-8
- Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *Br Med J* 1993; 307: 1239-43
- Pinette MG, Pan Y, Pinette SG, Stubblefield PG. Treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 163: 1513-22
- Poland BJ, Lowry RB. The use of spontaneous abortions and stillbirths in genetic counselling. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 322-6
- Popeck EJ, Strain JD, Neumann A, Wilson H. In utero development of pulmonary artery calcification in monozygotic twins: a report of three cases and discussion of the possible etiology. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 597-611
- Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 456-61
- Prompeler HJ, Madjar H, Klosa W, Dubois A, Zahradnik HP, Schillinger H, Breckwoldt M. Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 205-8
- Reisner DP, Mahoney BS, Petty CN, Nyberg DA, Porter TF, Zingheim RW, Williams MA, Luthy DA. Stuck twin syndrome: outcome in 37 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 991-5
- Reynerds CS, Pauker SP, Benacerraf BR. First trimester isolated fetal nuchal translucency: significance and outcome. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 101-5

Capitolo 4

- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiological finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 675-7
- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac and extra-cardiac flows in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1321-7
- Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 381-5
- Robertson EG, Neer KJ. Placental injection in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 170-4
- Rosen D, Rabinowitz R, Beyth Y, Fejgin M, Nicolaides KH. Urine production in normal twins and in twins with acute polyhydramnios. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 57-60
- Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G, Meir Y, Montesano M, Cattaneo A, Mandruzzato G. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 313-9
- Sahn DJ, Lange LW, Allen LD. Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation* 1980; 62: 588-97
- Salvensen DR, Goble O. Early amniocentesis and fetal nuchal translucency in women requesting karyotyping for advanced maternal age. *Prenat Diagn* 1995; 15: 971-4
- Samánek M, Goetzova J, Benesova D. Distribution of congenital heart malformations in an autopsied child population. *Int J Cardiol* 1985; 8: 235-48
- Saunders NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH. Twin-twin transfusion syndrome during the second trimester is associated with small intertwin differences. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6: 34-6
- Schatz F. Eine besondere Art von einseitiger Polyhydramnie mit anderseitiger Oligohydramnie bei einigen Zwillingen. *Arch Gynaekol* 1882; 329-69
- Schatz F. *Klinische Beiträge zur Physiologie des Fetus*. Berlin: Hirschwald 1900
- Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenatal Diagn* 1998; 18: 281-6
- Sebire N, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1996a; 103: 999-1003
- Sebire N, von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996b; 8: 387-90
- Sebire N, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997a; 10: 86-9
- Sebire N, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997b; 90: 943-6
- Sebire N, Snijders RJM, Brown R, Southill T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998; 18: 581-4
- Sepulveda W, Sebire N, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 421-3
- Shapiro BL. Down syndrome – a disruption of homeostasis. *Am J Genet* 1983; 14: 241-69

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Sharland G, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 292: 220-5
- Sharp P, Haant E, Fletcher JM, Khong TY, Carey WF. First-trimester diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 355-61
- Shulman LP, Emerson DS, Grevengood C, Felkert RE, Gross SJ, Philips OP, Elias S. Clinical course and outcome of fetuses with isolated cystic nuchal lesions and normal karyotypes detected in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1278-81
- Snijders RJM, Sebire N, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995; 10: 356-67
- 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
- Soothill PW, Vuthiwong C, Rees H. Achondrogenesis type 2 diagnosed by transvaginal ultrasound at 12 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1993; 13: 523-8
- Souka A, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 429-42
- Souka A, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400
- Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Milford Ward A. Free beta human chorionic gonadotrofin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 1992a; 29: 506-18
- Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta hCG as a first trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992b; 339: 1480
- Spencer K. Despiutage de la trisomie 21 a l'aide de la beta hCG libre: notre expérience sur trois ans. *Med Fetale Echographie Gynecol* 1994; 20: 67-9
- Spencer K. hCG and its subunits in first trimester Down syndrome screening. In: *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. Grudzinskas JG, Ward RT (Eds), RCOG Press, London, 1997; 117-31
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free B-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7
- Stein Z, Susser M, Warburton D, Wittes J, Kline J. Spontaneous abortion as a screening device: the effect of fetal survival on the incidence of birth defects. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 275-90
- Steinberg LH, Hurley VA, Desmedt E, Beischer NA. Acute polyhydramnios in twin pregnancies. *Aust N Z Obstet Gynecol* 1990; 30: 196-200
- 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: 854-7
- Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in the first trimester. *Lancet* 1990; ii: 1133
- Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997; 337: 1654-8

Capítulo 4

- Talbert DG, Bajoria R, Sepulveda W, Bower S, Fisk NM. Hydrostatic and osmotic pressure gradients produce manifestations of fetofetal transfusion in a computerised model of monochorial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 598-608
- Tanaka M, Natori M, Ishimoto H, Kohno H, Kobayashi T, Nosawa S. Intravascular pancuronium bromide infusion for prenatal diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7: 36-40
- Tegnander E, Eik-Nes SH, Linker DT. Incorporating the four-chamber view of the fetal heart into the second-trimester routine fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 24-28
- Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 372-80
- The history of Isaac and his sons. *Genesis*, 25: 19-36
- Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 261-4
- Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency and maternal serum biochemical screening for Down's syndrome: a happy union? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 229-30
- Tolosa JE, Zoppini C, Ludomirsky A, Bhutani V, Weil SR, Huhta JC. Fetal hypertension and cardiac hypertrophy in the discordant twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 292-4
- Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn* 1997; 17: 901-6
- Trauffer PM, Anderson CE, Johnson A, Heeger S, Morgan P, Wapner RJ. The natural history of euploid pregnancies with first-trimester cystic hygromas. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1279-84
- Trespidi L, Boschetto C, Caravelli E, Villa L, Klustermann A, Nicolini U. Serial amniocentesis in the management of twin-twin transfusion syndrome: when is it valuable? *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 15-20
- van Vugt JMG, Tinnemans BWS, van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with fetal nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 407-9
- van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester diagnosis of cystic hygroma – course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 94-8
- van Zalen-Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; 17: 511-8
- Vergani P, Mariani S, Ghidini A, Schiavina R, Cavallone M, Locatelli A, Strobelt N, Cerruti P. Screening for congenital heart disease with the four-chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1000-3
- Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos T, Frydan R, Oury JF, Dumez Y. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992a; 2: 314-6
- Ville Y, Hecher K, Ogg D, Warren R, Nicolaides KH. Successful outcome after Nd:YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992b; 2: 429-31
- Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 224-7
- Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K (on behalf of the International Prenatal Screening Research Group). Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 104: 407-12

Avaliação do retorno venoso no 1º trimestre da gravidez em situações patológicas

- Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 821-9
- Warkany J. *Congenital Malformations*. Year Book Medical Publishers, Chicago 1971
- Warkany J, Lemire RJ, Cohen MM Jr. *Mental Retardation and Congenital Malformations of the Central Nervous System*. Year Book Medical Publishers, Chicago 1981
- White-van Mourik M, Connor I, Ferguson-Smith M. The psychological sequelae of a second trimester termination of pregnancy for a fetal abnormality. *Prenat Diagn* 1992; 12: 189-204
- Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 258-61
- Williams K, Hennessy E, Alberman E. Cerebral palsy: effects of twinning, birthweight and gestational age. *Arch Dis Chil* 1996; 75: F178-82
- Wilson GN, Dasouki M, Barr M Jr. Occurrence of holoprosencephaly in chromosome 13 disorders cannot be explained by duplication/deficiency of a single locus. *Am J Med Genet* 1986; 2 (Suppl.): 65-72
- Wilson GN. Heterochrony and human malformation. *Am J Med Genet* 1988; 29: 311-21
- Winsberg F. Echocardiography of the fetal and newborn heart. *Invest Radiol* 1972; 7: 152-3
- Wittmann BK, Baldwin VJ, Nichol B. Antenatal diagnosis of twin-twin transfusion syndrome by ultrasound. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 123-7
- Wyllie J, Wren C, Hunter S. Screening for fetal cardiac malformations. *Br Heart J* 1994; 71: 20-7
- Yagel S, Anteby EY, Rosen L, Yaffe E, Rabinowitz R, Tadmor O. Assessment of first-trimester nuchal translucency by daily reference intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 262-5
- Yamamoto M, Watanabe G. Epidemiology of gross chromosome anomalies at the early embryonic stage of pregnancy. In: *Contribution to Epidemiological Biostatistics*. Klingberg MA, Wearhenall IAC (Eds), Karger 1979; 101-6
- Yasuda M, Poland B. Cardiovascular malformations in spontaneously aborted human fetuses. *Anat Anz* 1975; 137: 429-33
- Yoshioka H, Kadamoto Y, Mino M. Multicystic encephalomalacia in liveborn twin a stillborn macerated co-twin. *J Pediatr* 1979; 95: 798-806
- Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk N. Clinical and ecographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin-to-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72: 74-9

Capítulo 5

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas: proposta de estadiamento da hipóxia fetal nos casos de fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical (fluxo ARED)

*"I am a fetus in the womb
I fear it may become my tomb
If I only could give a shout
To make my doctor get me out."*

Estudante de Medicina anônimo, Dublin
Br Obstet Gynecol

Capítulo 5

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

A elaboração deste capítulo foi baseada nos seguintes trabalhos:

- • Monitoring of cardiac-extracardiac haemodynamics and automated fetal heart rate preceding intrauterine death.
Montenegro N, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Matias A, Areias JC.
European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology 1996; 64: 3-6

- • Placental findings in fetuses with absent and reversed end-diastolic flow in the umbilical artery (ARED flow): a reappraisal.
Montenegro N, Laurini R, Brandão O, Nogueira R, Matias A, Santos F, Barros H, Pereira Leite L.
Journal of Materno-Fetal Investigation 1997; 7: 175-9

- • Outcome of 88 pregnancies with absent or reverse end-diastolic flow (ARED) in the umbilical artery.
Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Pereira Leite L.
European Journal of Obstetrics and Gynecology 1998; 79: 43-6

- • Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses.
Areias JC, Matias A, Montenegro N.
Journal of Perinatal Medicine 1998; 26: 156-67

- • Human Fetal Venous Return Evaluation: a Reappraisal.
Matias A, Montenegro N, Areias JC.
In: Fetal Medicine: the clinical care of the fetus as a patient. Chervenak F, McCullough LB, Kurjak A (Eds). Parthenon Publishing, New York 1999, 69-75

Capítulo 5

Introdução

A partir do momento em que o efeito Doppler teve aplicação clínica, foi possível a investigação hemodinâmica não-invasiva do feto humano, nomeadamente em situações de "insuficiência" placentária. O fluxo telediastólico ausente ou invertido nas artérias umbilicais (fluxo ARED) parece resultar de um comprometimento de pelo menos 50% da árvore vascular vilositária (Thompson et al, 1990). É geralmente aceite como um sinal de mau prognóstico, e nas gravidezes consideradas de alto risco, o Doppler umbilical tem sido considerado um parâmetro útil na monitorização e vigilância do bem-estar fetal (Karsdorp et al, 1994; Montenegro et al, 1995; Divon, 1996). No entanto, são poucos os estudos disponíveis em fases mais tardias de deterioração fetal, nomeadamente versando o estadiamento e as alterações hemodinâmicas ao nível do compartimento venoso.

A ocorrência de um padrão fluxométrico anormal na artéria umbilical parece desde logo corresponder a um defeito importante na perfusão feto-placentária e que se pode traduzir clinicamente como restrição de crescimento intra-uterino, hipóxia fetal e acidemia (Karsdorp et al, 1994, Montenegro et al, 1995; Divon, 1996). Este padrão anómalo está ainda associado com uma mortalidade perinatal aumentada (cerca de 360-500‰ em comparação com a mortalidade perinatal em fetos com 1000-1500g (50‰) e fetos com 500-1000g (200‰)) (Goldenberg & Rouse, 1998); acresce ainda que, aproximadamente um terço destas gravidezes vão desenvolver pré-eclâmpsia (Pattinson et al, 1994). O benefício da técnica de eco-Doppler parece, no entanto, estar confinado às gravidezes em que existe a possibilidade de o fluxo telediastólico estar ausente ou invertido nas artérias umbilicais (fluxo ARED), isto é, gravidezes consideradas "cl clinicamente" de alto risco antes das 34 semanas, tal como aquelas afectadas por pré-eclâmpsia e/ou restrição de crescimento intra-uterino. A ausência de fluxo na artéria umbilical durante a telediástole ventricular é rara em fetos com desenvolvimento normal depois desta idade gestacional, dado que as consequências deletérias de uma perfusão placentária significativamente afectada (morte intra-uterina, pré-eclâmpsia grave, restrição de crescimento intra-uterino grave) já terão ocorrido previamente.

As tentativas de rastrear alterações da perfusão placentária em gravidezes consideradas "cl clinicamente" de baixo risco, utilizando a onda de fluxo na artéria umbilical, revelaram-se ineficazes (Beattie & Dornan, 1989; Newnham et al, 1990; Davies et al, 1992; Mason et al, 1993; Whittle et al, 1994; Doppler French Study Group, 1997; Goffinet et al, 1997). O número diminuto de grávidas destinadas a ter

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

um desfecho malogrado, causado por perfusão feto-placentária comprometida, acaba por se diluir na maioria saudável das grávidas de baixo risco (Grant, 1996). Nestas circunstâncias, o baixo poder preditivo positivo da velocidade diminuída na artéria umbilical durante a telediástole origina, em última análise, intervenções, tais como a hospitalização, monitorização fetal, indução do trabalho de parto ou realização de cesariana, mais prejudiciais do que benéficas (Kingdom & Rodeck, 1997). Está sobejamente comprovado que a fluxometria Doppler na artéria umbilical é um teste fracamente preditivo do bem estar de fetos leves para a idade gestacional após as 36 semanas (Chang et al, 1994) e é clinicamente pouco relevante na monitorização de fetos pós-termo (Weiner et al, 1995).

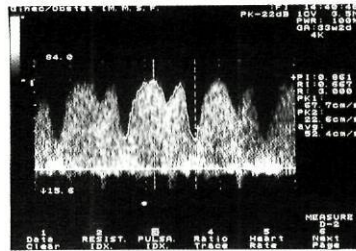
Outro achado menos consistente e a necessitar de comprovação em séries mais extensas é a possível associação entre o padrão fluxométrico anormal na artéria umbilical e a existência de um risco maior de aneuploidia (2 a 30%) (Wenstrom et al, 1991; Snijders et al, 1993; Rizzo et al, 1994a). A morte por hipóxia nas gravidezes com fluxo ARED pode representar um mecanismo natural para a perda fetal tardia nos fetos aneuplóides.

A tónica da vigilância do bem estar fetal tem-se distanciado da avaliação dos compartimentos arterial e intra-cardíaco. Na verdade, algumas investigações prévias demonstraram a importância das alterações nas velocidades ao nível do retorno venoso, como uma forma adequada de reflectir a diminuição do débito ou da contractilidade do ventrículo direito em situações de aumento da pós-carga (Reuss et al, 1983; Appleton et al, 1988; Kiserud et al, 1994) (Figuras 44, 45 e 46). Atendendo a que as alterações no sector venoso parecem ocorrer após o estabelecimento de redistribuição no sector arterial, a avaliação do retorno venoso poderá ser um expediente válido para monitorizar e categorizar o agravamento das condições hemodinâmicas nos fetos pré-termo em sofrimento crónico (Kiserud et al, 1994; Rizzo et al, 1994 a,b; Areias et al, 1998; Ozcan et al, 1998). Num estudo transversal Hecher e colaboradores (1995) evidenciaram alterações significativas do retorno venoso em gravidezes de alto risco, provocadas por um aumento da pós-carga, que condicionaram a actuação clínica ainda antes da deterioração de outros parâmetros hemodinâmicos (Hecher et al, 1995 a,b). Por outro lado, a monitorização longitudinal de um feto com fluxo ARED de instalação precoce, até à sua morte *in utero*, efectuada pelo nosso grupo, revelou mais uma vez que as alterações observadas no sector venoso não só pareceram marcar o início da descompensação hemodinâmica como também se apresentaram como um sinal de mau prognóstico fetal (Montenegro et al, 1996).

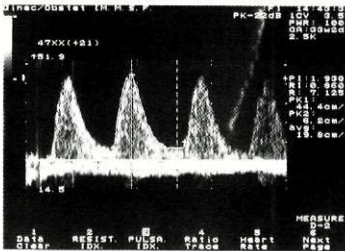
Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas



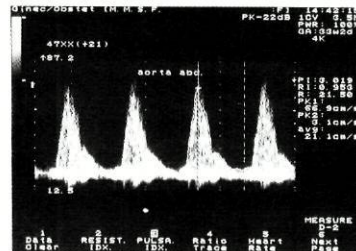
Transposição das grandes artérias



Ducto venoso



Artéria umbilical



Aorta descendente

Figura 46. Exemplo de padrão anormal da onda de fluxo no ducto venoso (fluxo diminuído durante a contração auricular) obtido às 33 semanas num feto com trissomia 21 e transposição das grandes artérias. As ondas de fluxo obtidas na artéria umbilical e na aorta descendente apresentavam um padrão normal.

Um dos objectivos do nosso estudo foi estudar longitudinalmente, por ecocardiografia Doppler, o padrão de enchimento ventricular direito em sete casos de restrição de crescimento intra-uterino com fluxo ARED, de modo a melhor elucidar o contributo da função diastólica ventricular sobre os padrões de fluxo venoso para o coração. Para além da avaliação fluxométrica na artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM) e aorta descendente (Ao), foram ainda por nós estudados os padrões fluxométricos na veia cava inferior (VCI), ducto venoso (DV), veia umbilical (VU) e válvula tricúspida, diariamente até ao parto. Esta abordagem longitudinal pretendeu contribuir para um melhor esclarecimento da fisiopatologia da deterioração fetal nos casos de fluxo ARED, como exemplo de um modelo experimental de

Capítulo 5

pós-carga aumentada, e ainda estabelecer a seqüência de aparecimento destes eventos, antes da possível ocorrência de danos irreversíveis no feto (Areias et al, 1998).

Pareceu-nos ainda oportuno o estudo das consequências a longo prazo de situações de hipóxia crónica sustentada, dado o número escasso de trabalhos disponível na literatura que abordam este assunto e a importância em termos de saúde pública da qualidade de vida destes fetos, gravemente afectados durante a vida intra-uterina e que poderão ser salvos quase *in extremis* (Montenegro et al, 1998). Um estudo recente sugere que um em cada três fetos sobreviventes afectados por fluxo ARED, no período neonatal, apresentam sequelas neurológicas permanentes *major* (Valcamonico et al, 1992, 1994).

Se todas estas considerações de índole clínica levantam problemas de difícil resposta, também a controvérsia sobre os mecanismos fisiopatológicos do fluxo ARED se mantém insolúvel. O conceito original de obliteração dos vasos placentários proposto por Giles, Trudinger e Baird (1985) continua aceite como base fisiopatológica do fluxo ARED. No entanto, esta teoria não explica satisfatoriamente porque é que fetos com fluxo ARED podem sobreviver mais de um mês sem sequelas importantes, enquanto outros se deterioram rapidamente, especialmente se coexiste uma situação de pré-eclâmpsia (Arduini et al, 1993; Ribbert et al, 1993). Estudos estereológicos das vilosidades terminais, o principal local de troca dos gases respiratórios, demonstraram a redução na área transversal da placenta ocupada por estas vilosidades em fetos com restrição de crescimento intra-uterino e fluxo ARED (Hitschold et al, 1993; Jackson et al, 1995). Estudos complementares das vilosidades terminais de fetos afectados por fluxo ARED, efectuados por microscopia electrónica de varrimento, mostraram que estas estruturas são alongadas, não tortuosas e não ramificadas, o que favorece um aumento da impedância vascular mediada pelos capilares e dificulta a troca transplacentária de gases (Krebs et al, 1996). O exame histológico das vilosidades terminais, conduzido em paralelo, evidenciou fibrose do estroma e paragem da proliferação trofoblástica, mais compatíveis com uma situação de aumento da tensão local de oxigénio do que com "hipóxia placentária" (Macara et al, 1996). Pretende-se também estudar mais detalhadamente o substrato histológico a nível placentário das alterações associadas à hipóxia crónica sustentada e assim procurar encontrar uma explicação fisiopatológica que melhor esclareça a base dos eventos hemodinâmicos que caracterizam esta situação (Montenegro et al, 1997b).

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

Material e Métodos

5.1. Avaliação da função ventricular num modelo de pós-carga aumentada

Trinta e cinco estudos Doppler foram efectuados em sete fetos com restrição de crescimento intra-uterino. Na primeira avaliação Doppler encontramos dois casos com velocidade telediastólica diminuída na artéria umbilical, um caso com velocidade telediastólica ausente na artéria umbilical e três casos com velocidade telediastólica invertida na artéria umbilical. Cinco grávidas apresentavam pré-eclâmpsia e os sete fetos estavam afectados por restrição de crescimento assimétrico. A história materna pregressa era irrelevante. Os recém-nascidos eram fenotipicamente normais. As características maternas e fetais encontram-se detalhadas no quadro 16:

Caso n°	IM (anos)	IG na admissão	Fluxo na AU no 1º exame	IP na AU (1º exame)	Paridade	TA (mmHg)	Proteinúria
1	29	31	RED	3,23	III G0P	168/90	++
2	37	27	RED	3,91	IG0P	168/96	++
3	34	32	RED	3,19	IG0P	146/68	Negativa
4*	32	29	PED	1,77	IG0P	155/80	++
5*	32	29	PED	1,81	IG0P	165/85	Negativa
6	19	24	AED	3,06	IG0P	160/90	+
7	40	31	AED	1,76	III G2P	130/80	Negativa

Quadro 16. Sumário das características maternas e fetais e dos achados de fluxometria Doppler na artéria umbilical no 1º exame realizado. *IM* – idade materna; *IG* – idade gestacional; *AU* – artéria umbilical; *IP* – índice de pulsatilidade; *TA* – tensão arterial. *PED* – fluxo telediastólico presente na artéria umbilical; *AED* – fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical; *RED* – fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical. * gravidez gemelar.

A avaliação fluxométrica Doppler nestes estudos foi realizada com um aparelho Triplex (Aloka, 2000SSD, Japão), equipado com uma sonda de 5 MHz, por um operador que não estava envolvido na decisão terapêutica nem na programação do parto. O uso de filtro passa-alto de 50 Hz foi sistemático, para evitar o registo de fluxos de baixa frequência (baixa velocidade). O ângulo de sonorização foi cuidadosamente mantido inferior a 30º e o mais possível próximo de 0º. Os fluxos foram obtidos durante períodos de quiescência fetal e na ausência de movimentos respira-

Capítulo 5

tórios, com uma frequência cardíaca fetal entre os 130 e 150 batimentos por minuto.

Obtivemos ondas de fluxo na artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM) e aorta descendente (Ao), e foram ainda por nós estudados os padrões fluxométricos na veia cava inferior (VCI), ducto venoso (DV), veia umbilical (VU) e válvula tricúspida, diariamente até ao parto ou até à detecção de morte fetal. A AU foi sonorizada junto do topo fetal do cordão umbilical. Na VCI a janela foi colocada junto da aurícula direita, logo abaixo do vestibulo, para evitar os fluxos turbulentos desta região. Na onda obtida foram analisados os seguintes parâmetros: o pico máximo das velocidades durante a sístole (onda S), diástole (onda D) e contracção auricular (onda A). As ondas de fluxo no ducto venoso foram obtidas segundo técnica anteriormente descrita na literatura (Montenegro et al, 1997a). Foram analisadas as ondas S (sístole ventricular), D (enchimento ventricular passivo) e A (enchimento activo, dependente da contracção auricular) e o índice de pulsatilidade, como valor derivado destas três ondas. O fluxo na VU foi obtido na sua porção média intra-hepática, tendo sido investigada a existência ou não de pulsatilidade. Para a obtenção do fluxo transtricúspido, a janela foi colocada imediatamente abaixo da válvula. Foram avaliadas as ondas E e A e a razão E/A, e foi sistematicamente procurada a existência de regurgitação tricúspida, também com o concurso do Doppler codificado a cores e modo M.

A medição de uma circunferência abdominal inferior ao percentil 5 para a idade gestacional foi utilizada para definir a existência de restrição de crescimento intra-uterino (RCI), de acordo com as quadros em uso no Departamento (Snijders et al, 1994).

5.2. Achados macroscópicos e histológicos placentários em casos de fluxo ARED

Foi realizada a avaliação por fluxometria Doppler das ondas de fluxo na artéria umbilical em 42 gravidezes consideradas de alto risco. Consideramos dois grupos distintos, sendo que o primeiro incluía 28 casos de fluxo ARED (20 casos de fluxo ausente (AED) e 8 casos de fluxo invertido (RED) (quatro gravidezes gemelares bicoriónicas biamnióticas), com idade gestacional compreendida entre as 26-38 semanas. O grupo 2 dizia respeito a 14 casos com fluxo telediastólico presente na artéria umbilical (uma gravidez quadrigemelar), com idade gestacional entre 27-35

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

semanas, que foram adoptados como controlo. Neste último grupo, o valor máximo registado para o índice de resistência umbilical foi de 0,80 (0,58-0,80).

As placentas relativas a estas gravidezes foram imersas em formol depois de pelo menos quatro horas de drenagem à temperatura ambiente. Em cada placenta foram realizados cortes coronais de cerca de 1 cm após uma fixação durante 72 horas. As alterações macroscópicas detectadas foram expressas como percentagem do volume placentário total. No exame histológico foi dada particular atenção à existência de enfarte, de hematoma retroplacentário e aos depósitos perivilositários de fibrina. Estes cortes foram embebidos em parafina e corados com hematoxilina-eosina.

As alterações histológicas foram classificadas de acordo com os trabalhos prévios de Laurini e colaboradores (1994): *isquemia* (presença de pequenas vilosidades densas com um aumento da densidade de nós sinciciais e edema vilositário focal), *vilite isquémica* (grupos de vilosidades com necrose sincicial focal e deposição perivilositária de fibrina com infiltração por polimorfonucleares), *enfarte* (aglomeração exagerada de vilosidades necróticas), *deposição perivilositária de fibrina* (áreas extensas de vilosidades viáveis com células citotrofoblásticas englobadas em fibrina) e *fibrose vilositária focal*.

Foram ainda investigadas a presença de vilite de etiologia desconhecida (segundo o conceito de Altshuler (1973)) e as lesões dos vasos fetais, tal como a existência de *trombose* (trombos frescos aderentes à parede endotelial, e trombos organizados com ou sem recanalização/calcificação), *endovascularite hemorrágica* (de acordo com Sander & Stevens (1984) e *endoarterite obliterante*. A definição de *maturação acelerada* baseou-se na presença difusa de vilosidades com estroma fibrosado.

Na análise estatística dos dados foi utilizado o teste χ^2 ou o teste exacto de Fisher para a comparação de proporções, e o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para a comparação de variáveis contínuas entre dois ou mais grupos, respectivamente. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

5.3. Resultados a longo prazo em casos afectados por fluxo ARED

Entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1995 registamos 86 casos de fluxo ARED, na ausência de malformações congénitas, cromossomopatias ou infecções congénitas concomitantes. Destes 86 casos, 78 apresentavam fluxo AED e 8, fluxo RED. A mediana da idade gestacional à data do primeiro exame foi de 30 semanas

Capítulo 5

(20-37) e a mediana da idade gestacional na altura do parto foi de 32 semanas (20-41), sendo 91% dos fetos pré-termo. Perdeu-se um caso para posterior seguimento.

A decisão de terminar a gravidez afectada por fluxo ARED foi baseada na conjugação de vários parâmetros: a situação clínica materna, o estado fetal, o exame cardiocográfico, os limites locais de viabilidade fetal (idade gestacional superior a 26 semanas) e a decisão da gestante.

As informações relativas ao resultado da gravidez e ao pós-parto imediato da mãe e do recém-nascido foram obtidas a partir do processo clínico. As características do crescimento e desenvolvimento psicomotor foram baseadas nas informações fornecidas pelos pais através de um questionário e uma entrevista telefónica estereotipados.

As proporções foram comparadas usando o teste χ^2 ou o teste exacto de Fisher. As variáveis quantitativas foram comparadas com base em testes não paramétricos (teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

5.1. Avaliação da função ventricular num modelo de pós-carga aumentada

O **caso 1** refere-se a uma gravidez de 31 semanas e 3 dias enviada ao nosso hospital por fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical. A veia umbilical apresentava pulsatilidade discreta, enquanto a VCI e o DV mostravam um padrão normal. A velocidade do fluxo transtricúspido era normal. Dois dias mais tarde, verificou-se o aparecimento de fluxo retrógrado exagerado na VCI e de pulsatilidade mais pronunciada na VU. O fluxo no DV manteve-se normal. Finalmente, às 31 semanas e 6 dias, as velocidades no DV durante a contracção auricular diminuíram. Foi realizado parto distócico com o nascimento de um feto do sexo feminino, com 1180 gramas de peso e um índice de Apgar de 7/8.

O **caso 2** foi referido às 27 semanas por restrição de crescimento intra-uterino, tendo sido detectado na admissão fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical (Figura 47a). O intervalo entre o diagnóstico e o parto foi de 16 dias. O padrão de fluxo na VU era, à data da admissão, pulsátil. O padrão de fluxo na VCI apresentava-se normal. A velocidade durante a contracção auricular da onda de fluxo obtida no DV estava diminuída e registou-se regurgitação holossistólica tricúspida. Apenas às 29 semanas e 2 dias a onda A na VCI foi maior que 30% do fluxo anterógrado,

Capítulo 5

mantendo-se a restante situação hemodinâmica sobreponível (Figura 47b). Foi detectada morte intra-uterina dois dias mais tarde.

Em ambos os casos os pais foram informados acerca do prognóstico reservado da situação clínica fetal mas recusaram uma terminação electiva da gravidez.

O **caso 3** foi referido às 32 semanas e 5 dias por fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical. A partir do 2º dia de internamento, o fluxo telediastólico na artéria umbilical tornou-se ausente e já não invertido. O intervalo entre o diagnóstico e o parto foi de 4 dias. Não se observaram alterações significativas nos padrões de fluxo da VCI, DV e transtricúspido (Figura 48a). A existência de pulsatilidade na VU foi apenas documentada nos dois primeiros dias e o seu padrão normalizou antes do parto (Figura 48b). Foi realizada cesariana electiva, por agravamento da pré-eclâmpsia, com o nascimento de um bebé do sexo masculino, com 1190g de peso e índice de Apgar de 5/8. Foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos por prematuridade, tendo tido alta clínica ao fim de 30 dias. O exame anatomo-patológico da placenta evidenciou deposição perivilositária de fibrina.

Os **casos 4** (1º gémeo) e **5** (2º gémeo) dizem respeito a uma gravidez gemelar que foi admitida às 29 semanas por restrição de crescimento intra-uterino assimétrica de um dos fetos e pré-eclâmpsia grave. Em ambos os casos foi documentado na admissão fluxo telediastólico presente na artéria umbilical, embora com velocidades reduzidas. Nesta altura não foram observadas quaisquer alterações no compartimento venoso.

Uma semana mais tarde, o 1º gémeo (caso 4) apresentou fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical e pulsatilidade dícrota na VU. Os padrões de fluxo na VCI, DV e válvula tricúspida eram normais. Nesta mesma altura, o outro gémeo não mostrava qualquer alteração hemodinâmica, excepto velocidades telediastólicas reduzidas na artéria umbilical (Figura 49).

Às 30 semanas e 2 dias, o 1º gémeo continuou a apresentar fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical e pulsatilidade na VU; na VCI a percentagem de fluxo retrógrado aumentou e a velocidade no ducto venoso durante a contracção auricular diminuiu. O padrão de fluxo transtricúspido passou a ser, então, do tipo "restritivo". No 2º gémeo foi apenas notado fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical e pulsatilidade discreta na VU, sem outras alterações nos restantes vasos estudados.

Às 30 semanas e 4 dias, o 1º gémeo manteve fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical, pulsatilidade franca na VU, fluxo retrógrado elevado na VCI, fluxo invertido no DV durante a contracção auricular e regurgitação tricúspida. O 2º gémeo apresentou pela primeira vez fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical, mais discreto que no 1º gémeo, e pulsatilidade na VU, fluxo retrógrado elevado na VCI, fluxo diminuído no DV durante a contracção auricular e regurgitação tricúspida ligei-

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

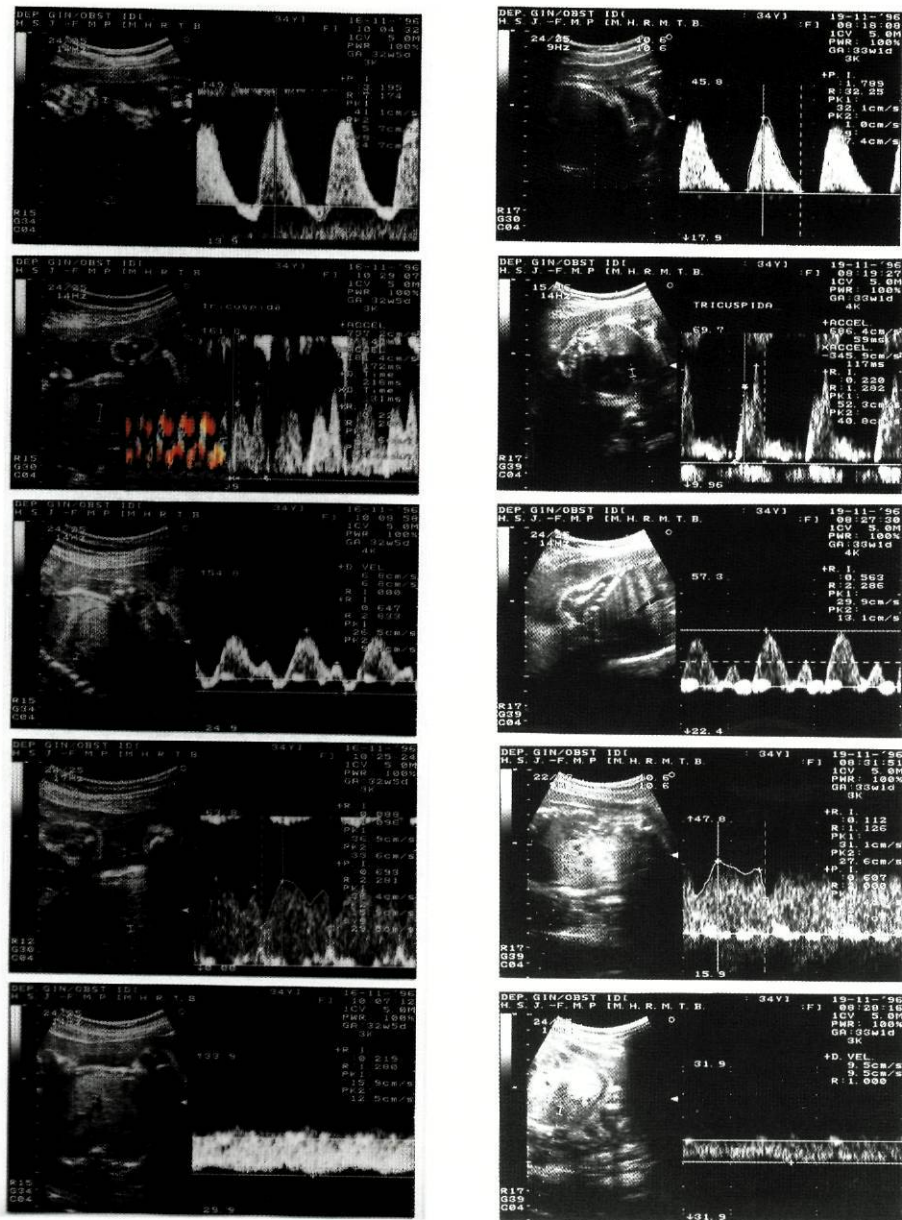


Figura 48 (Caso 3). **a)** Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler na artéria umbilical (fluxo telediastólico invertido), válvula tricúspida (regurgitação holossistólica), veia cava inferior (padrão normal), ducto venoso (padrão normal) e veia umbilical (padrão normal) às 32 semanas e 5 dias. **b)** Último exame realizado antes do parto (às 33 semanas e 1 dia) em que se verifica fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical, padrão normal do fluxo trans tricúspido e do fluxo na veia cava inferior e veia umbilical. O fluxo no ducto venoso manteve-se normal.

Capítulo 5

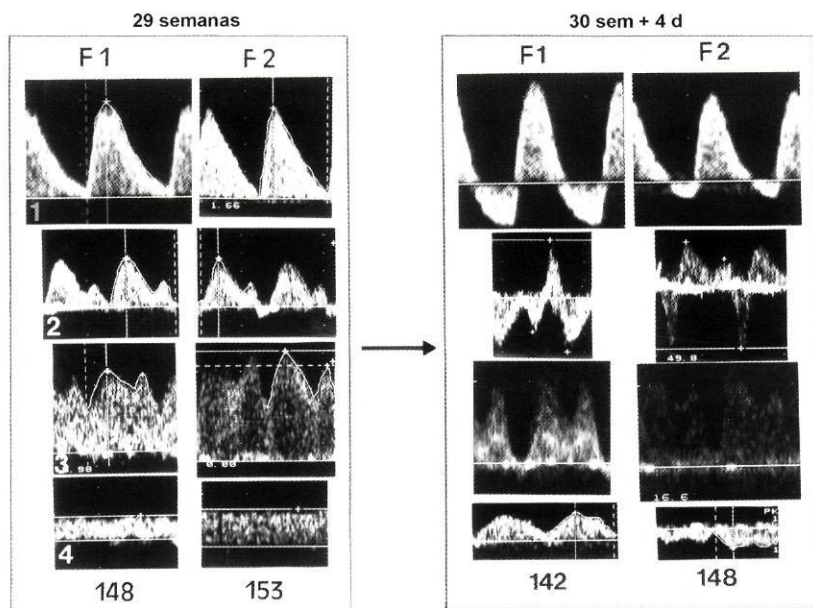


Figura 49 (Casos 4 e 5). Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler na artéria umbilical, veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical no 1º gêmeo (F1) e no 2º gêmeo (F2). Coluna da esquerda: 1º exame (às 29 semanas) em que se observa fluxo telediastólico umbilical ausente em um dos fetos, com padrão normal na veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical; coluna da direita: último exame realizado antes do parto (às 30 semanas e 4 dias) em que se verifica fluxo telediastólico invertido em ambos os fetos bem como fluxo retrógrado aumentado na veia cava inferior, pulsatilidade dícrota na veia umbilical e fluxo ausente durante a contracção auricular no ducto venoso. A frequência cardíaca fetal manteve-se normal em ambos os fetos e em todos os exames.

ra. Foi decidida cesariana urgente, com o nascimento de dois fetos do sexo masculino, com 1090 g e 1030 g de peso, e índice de Apgar de 4/6 e 5/8, respectivamente. Ambos os fetos foram internados na Unidade de Cuidados Intensivos. O 1º gêmeo veio a falecer ao 4º dia e a autópsia revelou anóxia cerebral sustentada, hemorragia gastrointestinal grave e enfarte de miocárdio. O 2º gêmeo desenvolveu enterocolite necrotizante no 2º dia, de que recuperou, tendo alta clínica ao fim de dois meses. O exame anatomo-patológico da placenta evidenciou uma placentação bicoriônica fundida com lesões de isquemia e deposição perivilositária de fibrina.

O **caso 6** refere-se a uma gravidez única com restrição assimétrica de crescimento intra-uterino. A existência de fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical foi detectada às 24 semanas. A pulsatilidade dícrota na VU foi documentada às 24 semanas e 2 dias. Na VCI, o fluxo retrógrado, expresso como onda A, tornou-se maior que 15% do fluxo anterógrado depois das 25 semanas e 5 dias (Figura 50a). A onda E do fluxo transtricúspido mostrou aumento da velocidade máxima com acele-

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

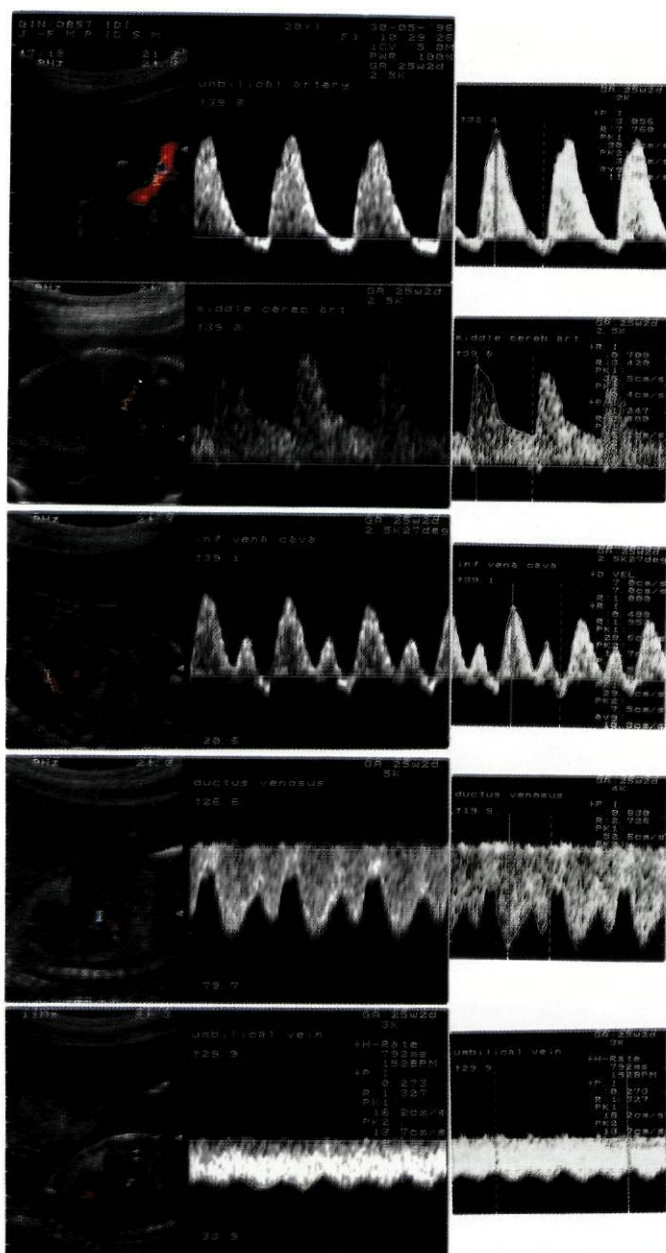


Figura 50a (Caso 6). Padrão das ondas de fluxo sanguíneo obtido por Doppler às 25 semanas na artéria umbilical (fluxo telediastólico invertido), artéria cerebral média (padrão de redistribuição), veia cava inferior (padrão normal), ducto venoso (padrão normal) e veia umbilical (pulsatilidade dicrótica).

Capítulo 5

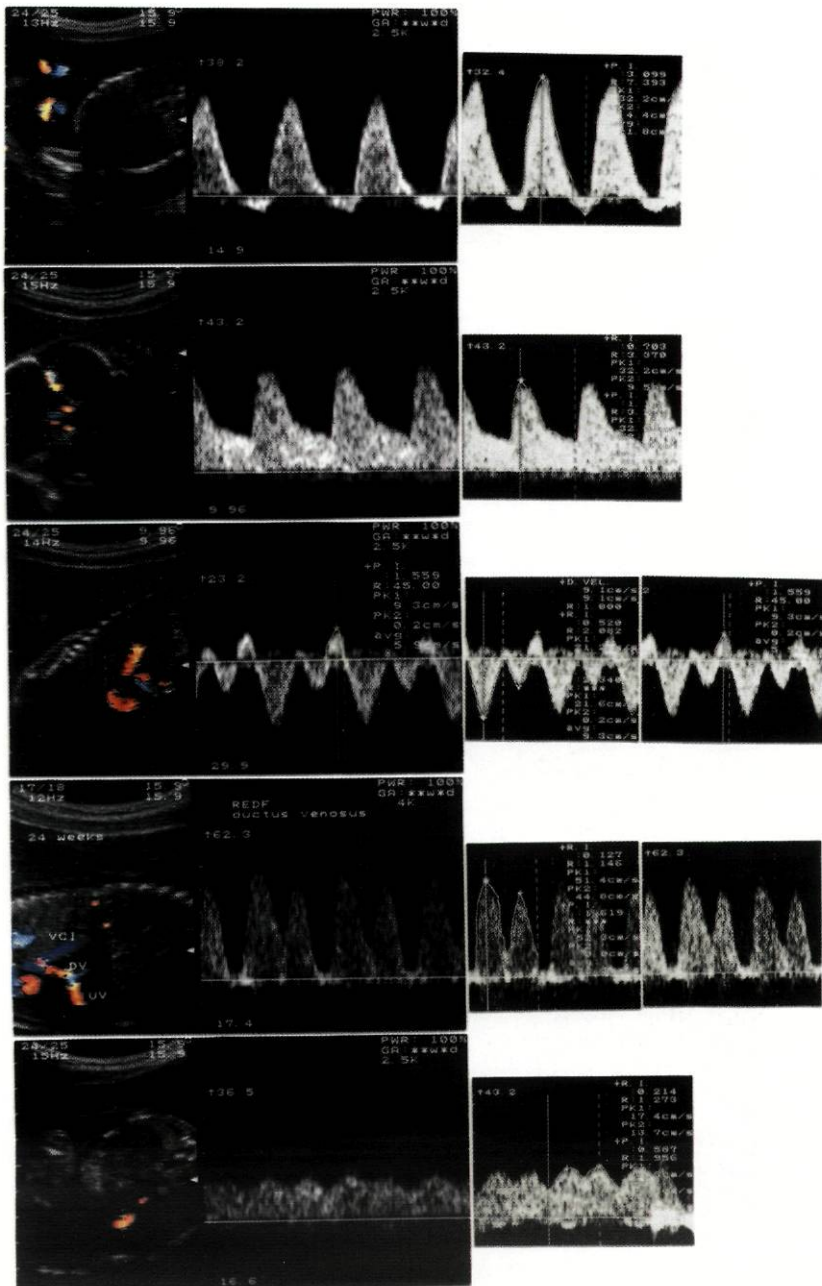


Figura 50b. ídem: último exame realizado antes da morte intra-uterina (às 26 semanas e 6 dias), em que se nota aparecimento de fluxo nulo no ducto venoso durante a contração auricular.

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

ração e desaceleração abruptas. A velocidade durante a contracção auricular no DV estava ausente às 26 semanas e 2 dias (Figura 50b). A morte intra-uterina veio a ocorrer às 27 semanas. A autópsia confirmou a restrição de crescimento assimétrico e mostrou sinais de anóxia aguda sustentada (hemorragia cerebral). O exame anatomo-patológico da placenta evidenciou sinais de maturação avançada e lesões extensas de vilite isquêmica.

No **caso 7**, referente a uma gravidez de 31 semanas com restrição marcada do crescimento intra-uterino, foi detectada a existência de fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical. Nesta altura nenhuma alteração hemodinâmica foi detectada com excepção da diminuição do índice de pulsatilidade na artéria cerebral média. Foi realizado um ciclo de corticoterapia para acelerar a maturação pulmonar. No exame realizado às 31 semanas e 3 dias verificou-se inversão do fluxo telediastólico na artéria umbilical e o aparecimento de pulsatilidade dícrota na veia umbilical. A onda de fluxo na veia cava inferior e no ducto venoso tinha então um padrão normal. O líquido amniótico apresentava-se diminuído. O exame realizado às 32 semanas evidenciou as mesmas características hemodinâmicas. Em face do agravamento da restrição de crescimento intra-uterino, da persistência de fluxo invertido na artéria umbilical e da pulsatilidade na veia umbilical foi decidida a terminação da gravidez. Foi realizada cesariana com o nascimento de um feto do sexo feminino, de 1035g e com um índice de Apgar de 6/8. Foi internado em Neonatologia, onde ficou ventilado nos dois primeiros dias, tendo tido alta ao 15º dia de vida.

Em todos os casos, relativamente à artéria cerebral média, verificou-se um aumento sistemático do componente diastólico desde o 1º exame até ao parto, o que sugere uma redistribuição sanguínea. Na aorta descendente o fluxo telediastólico esteve sempre presente nos sete casos.

Os resultados perinatais estão sintetizados no quadro 17:

Caso nº	IG na altura do parto (sem)	Peso ao nascer (g)	Índice de Apgar	Morbilidade/Mortalidade perinatal
1	31	1180	7/8	UCI (alta ao 27º dia)
2	27	590	-	Morte intra-uterina
3	33	1190	5/8	UCI (alta ao 30º dia)
4	30	1090	4/6	UCI, morte neonatal precoce
5	30	1030	5/8	UCI, enterocolite necrotizante
6	27	630	-	Morte intra-uterina
7	32	1035	6/8	UCI (alta ao 15º dia)

Quadro 17. Sumário das características dos recém-nascidos e resultado perinatal. UCI - Unidade de Cuidados Intensivos; IG - idade gestacional.

Capítulo 5

5.2. Achados macroscópicos e histológicos placentários em casos de fluxo ARED

As características maternas e os resultados perinatais relativos a este estudo estão discriminados no quadro 18:

	PED (n= 14)	AED (n= 20)	RED (n= 8)	p
Doença materna:	4	16	5	
- doença hipertensiva	1	13	4	
- diabetes	0	1	1	
- outras	3	2	0	
Gravidez múltipla	3 ^a	2 ^b	2 ^b	
Peso médio à nascença (g)	1850±672	12260±597	1075±760	0,76
Idade gestacional média ao nascimento (semanas)	33,3±3,7	31,8±3,1	30,6±3,3	0,18
Mortalidade perinatal	1/14	8/20 ^c	6/8	

Quadro 18. Características maternas e resultados perinatais dos três grupos estudados. *PED* – fluxo telediastólico presente; *AED* – fluxo telediastólico ausente; *RED* – fluxo telediastólico invertido. ^a – gravidez quádrupla; ^b – gravidez gemelar; ^c – não foram incluídos dois casos: um feto papiráceo e uma morte pós-natal.

Verificaram-se seis mortes intra-uterinas, dez mortes neonatais (9 no grupo 1 e 1 no grupo controlo), e uma morte pós-natal. No grupo dos fluxos ARED, a mortalidade perinatal foi de 8/20 nos AED e 6/8 nos RED. A morte pós-neonatal ocorreu aos seis meses de vida no grupo AED.

A prevalência total de restrição de crescimento intra-uterino observada foi de 64,1%; no entanto, enquanto a prevalência no grupo controlo foi de 33,3%, no grupo ARED foi de 16,9% ($p < 0,01$), sem que se tenha verificado diferenças na prevalência de restrição de crescimento intra-uterino entre o subgrupo AED e RED.

O peso das placentas foi significativamente inferior no grupo ARED relativamente ao grupo controlo; os pesos placentários não variaram entre o subgrupo AED e RED (Quadro 19). A razão entre o peso da placenta e o peso à nascença foi similar no grupo controlo e no grupo ARED quando se considerou um limiar de 1/6.

Quando se procedeu à comparação das características macroscópicas das placentas entre os diferentes grupos analisados (Quadros 19 e 20), a única associação com significado estatístico encontrada foi entre o enfarte e o fluxo ARED ($p < 0,0005$).

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

	Peso placentário (g)	Cordão umbilical	Membranas	Enfarte macroscópico	Hematoma retroplacentário
PED (n= 14)	418±164	Normal	Amnion nodosum (1)	1	0
AED (n= 20)	278±132	Inserção velamentosa (1) AUU (1)		11 ^a	3
RED (n= 8)	292±275	Inserção velamentosa (1)	Amnion nodosum (1)	5 ^a	0

Quadro 19. Peso e características do exame macroscópico da placenta nos três grupos estudados. AUU - artéria umbilical única; PED - fluxo telediastólico presente; AED - fluxo telediastólico ausente; RED- fluxo telediastólico invertido. ^a $p < 0,05$.

	Enfarte placentário	DPF	Vilite isquêmica	Isquemia	Fibrose focal	VED	EH	Endoarterite proliferativa
PED (n= 14)	0	1	1	12	0	1	0	2
AED (n= 20)	11	7	4	17	1	0	2	4
RED (n= 8)	6	5	2	7	1	0	0	2
p (ARED vs Controlo)	0,0006	0,032	0,392	0,995	0,545	0,333	0,545	0,697

Quadro 20. Achados histológicos placentários dos grupos estudados. DPF - depósitos perivilositários de fibrina; VED - vilite de etiologia desconhecida; EH - endovasculite hemorrágica.

A nível histológico, a única entidade estatisticamente diferente entre o grupo controlo e o grupo ARED foi a deposição perivilositária de fibrina ($p < 0,032$) (Figuras 51 e 52).

5.3. Resultados à distância em casos de fluxo ARED

As características maternas e fetais relativas aos três grupos estudados encontram-se discriminadas nos quadros 21a e b:

Capítulo 5

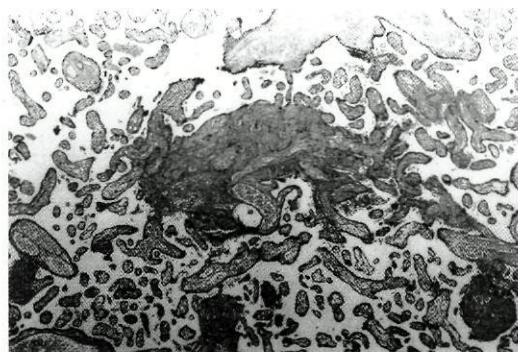


Figura 51. Depósitos perivilositários de fibrina com isquemia num caso de fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical (hematoxilina-eosina, x 40).

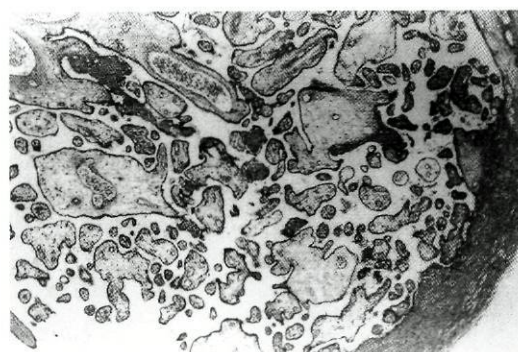


Figura 52. Edema vilositário focal com alguma deposição perivilositária de fibrina no mesmo caso da figura 50 (hematoxilina-eosina, x 40).

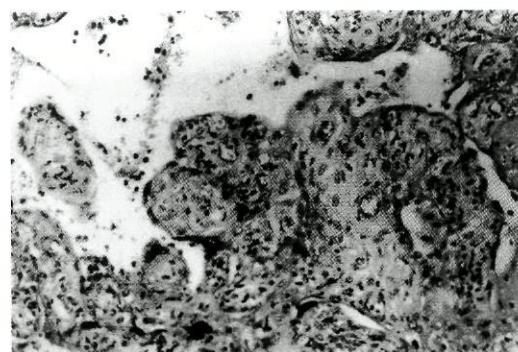


Figura 53. Vilite isquêmica e evolução para microenfarte num caso de fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical (hematoxilina-eosina, x 200).

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

	Patologia materna	IG na admissão (semanas) ^a	IG na altura do parto ^b	Intervalo diagnóstico-parto	Tx cesariana (%)
AED (n= 66)	PE = 30 Diab= 4 HTA= 4 HELLP= 2	30 (20-37)	32 (20-41)	1 (0-19)	80
RED (n= 8)	PE= 3 Diab= 1	31 (25-37)	32 (28-37)	0 (0-3)	75
AED → RED (n= 11)	PE= 8 HTA= 1 HELLP= 1	27 (21-31)	30 (27-35)	2,5 (0-19)	50

Quadro 21a. Tabela sinóptica onde se discrimina a patologia materna associada à gravidez PE- pré-eclâmpsia; Diab- diabetes; HTA- hipertensão arterial essencial; HELLP- síndrome com hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas, idade gestacional do diagnóstico de fluxo ARED e do parto (mediana e intervalo) e taxa de cesarianas; AED – fluxo telediastólico ausente; RED- fluxo telediastólico invertido. ^ap=0,001; ^bp=0,02.

	Peso ao nascer ^c (g)	Índice de Apgar ao 1º e 5º min	Resultado
AED (n= 66)	1425,1±635,7	<7 = 16 ≥7 = 44	34 normal 7 anormal 6 MF; 14 MN; 5 MPN
RED (n= 8)	1024,5±457,3	<7 = 1 ≥7 = 4	3 normal 1 anormal 3 MF; 1 MN
AED → RED (n= 11)	879,2±602,9	<7 = 5 ≥7 = 2	1 normal 2 anormal 4 MF; 4 MN

Quadro 21b. Tabela sinóptica onde se discrimina o peso ao nascer (g), o índice de Apgar ao 1º e 5º min e o resultado da gravidez. MF- morte fetal; MN- morte neonatal (<28 dias); MPN- morte pós-neonatal (>28 dias). AED – fluxo telediastólico ausente; RED- fluxo telediastólico invertido. ^c p= 0,0009.

Capítulo 5

O fluxo telediastólico na artéria umbilical esteve sistematicamente ausente desde o primeiro exame em 66 fetos (77,6%) e invertido em 8 (9,4%). Em 11 fetos (12,9%) o fluxo telediastólico estava inicialmente ausente e evoluiu para invertido. A mortalidade fetal, neonatal e pós-neonatal foi significativamente mais elevada (72,7%) neste último grupo (37,8% versus 50% no grupo AED e RED, respectivamente, $p=0,007$).

Dos 85 fetos, 13 corresponderam a nados-mortos, e verificaram-se 19 mortes neonatais e cinco mortes pós-neonatais. Entre os sobreviventes com mais de 1 ano, ocorreu uma morte aos 2 anos e dez crianças apresentavam um desenvolvimento neurológico anormal entre os 2-5 anos.

Pormenorizando, no grupo RED ocorreram três mortes fetais e uma morte neonatal; uma criança apresentava déficite motor a necessitar de fisioterapia, e apenas três crianças eram normais. No grupo AED, registamos seis mortes fetais, 14 neonatais e cinco pós-neonatais, sete sobreviventes com sequelas neurológicas e 36 crianças com desenvolvimento psicomotor normal. No terceiro grupo, verificaram-se quatro mortes fetais e quatro neonatais. Duas crianças apresentavam déficite neurológico e apenas uma foi considerada com tendo um desenvolvimento normal aos 3 anos.

Diferenças significativas foram registadas relativamente à idade gestacional do 1º exame ($p=0,001$), idade gestacional na altura do parto ($p=0,02$) e peso ao nascer ($p=0,0009$), sempre mais baixos no grupo em que houve progressão de fluxo AED para RED (Quadros 21a,b).

O intervalo decorrido entre o diagnóstico de fluxo ARED e o parto foi inferior a 7 dias em 36%, 7-14 dias em 19% e superior a 14 dias em 45% dos casos. Será de realçar o facto de verificarmos uma tendência para uma mortalidade fetal e neonatal mais elevada quanto maior o tempo decorrido entre o diagnóstico e a terminação da gravidez, principalmente no 3º grupo (AED → RED) (40% versus 100% quando durava mais de uma semana).

Discussão

Em condições normais, a placenta define-se como um território de baixa resistência, o que assegura um fluxo sempre anterógrado na artéria umbilical, aorta e vasos utero-placentários (Lingman & Marsal, 1986; Gudmundsson et al, 1988b) ao longo do ciclo cardíaco. Sabe-se que à medida que a impedância vascular aumenta, o fluxo diastólico diminui (Morrow et al, 1989; Fairline & Walker, 1991a), o mesmo

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

se verificando com o aumento da impedância placentária que vai resultar na diminuição do fluxo diastólico placentário (Trudinger et al, 1987a; Rochelson et al, 1987; Thompson et al, 1990). Deste modo, uma fluxometria Doppler anormal na artéria umbilical parece reflectir uma impedância vascular placentária (capacitação vascular placentária) comprometida e poderá identificar não só situações de hipóxia fetal (Bilardo et al, 1990; Okamura et al, 1996) mas também as gravidezes em risco de prognóstico perinatal adverso (Mandrizzato et al, 1991; Karsdorp et al, 1994; Montenegro et al, 1995; Divon et al, 1996). Estudos de meta-análise demonstraram que o recurso à fluxometria Doppler na artéria umbilical em gravidezes de risco poderá contribuir para a redução da mortalidade perinatal em aproximadamente 40%, sem aumento da morbidade materna (Divon et al, 1995, 1996).

Considerando a pouca fidedignidade da fluxometria Doppler na estimativa do volume sanguíneo nos vasos fetais, a análise do perfil da onda de fluxo mostrou ser o método de eleição na avaliação da hemodinâmica fetal e utero-placentária. Por outro lado, como a hipóxia fetal é muitas vezes causada por lesões placentárias, a monitorização das alterações na resistência vascular placentária através do estudo da fluxometria Doppler umbilical pode servir como método de rastreio do comprometimento fetal.

A mortalidade perinatal está aumentada em gravidezes afectadas por fluxo ARED quando comparada com a da população geral. Uma revisão de 20 artigos, num total de 683 fetos com fluxo ARED, mostrou uma taxa de mortalidade perinatal de 35 por mil e uma incidência de restrição de crescimento intra-uterino grave de 82% (Quadro 22) (Marsal & Lingman, 1998).

Em 1991, Karsdorp e colaboradores publicaram os resultados da fluxometria Doppler umbilical num estudo multicêntrico europeu que englobava 459 gravidezes de alto risco (Karsdorp et al, 1994). Estes autores verificaram que nas gravidezes com fetos afectados por restrição de crescimento intra-uterino, a probabilidade destes desenvolverem fluxo ARED era três vezes maior que na população geral, e que nas gravidezes afectadas conjuntamente por restrição de crescimento intra-uterino e hipertensão arterial, esse risco era 7,4 vezes maior. A probabilidade de ocorrer morte perinatal nas gravidezes com fluxo telediastólico ausente ou invertido era de 4 e 10,6, respectivamente, quando comparada com as gravidezes com fluxo telediastólico presente. Num outro estudo, a sensibilidade da fluxometria Doppler umbilical na previsão de restrição de crescimento intra-uterino foi de 58% (Gudmundsson & Marsal, 1988a). No entanto, a eficácia traduzida nestes resultados só está demonstrada, como teste secundário de rastreio, nas gravidezes clinicamente consideradas de alto

Capítulo 5

Estudo	Nº de gravidezes afectadas por fluxo ARED	Mortes perinatais		Mortes perinatais excluindo malformações letais		Fetos leves para a idade gestacional	
		n	%	n	%	n	%
Woo	9	8	89	7	78	Não disponível	
Reed	14	6	43	2	14	11	79
Rochelsonl	15	8	53	4	27	9	60
Johnstone	24	4	17	4	17	22	92
Brar & Platt	12	7	58	3	25	12	100
McParland	37	15	41	15	41	27	73
Wenstrom	22	12	55	5	23	30	94
Fairlie	43	11	26	11	26	35	81
Mandruzzato	32	7	22	5	16	30	94
Thaler	16	5	31	5	31	13	81
Malcolm	19	7	37	7	37	19	100
Battaglia	26	14	54	13	50	Não disponível	
Schmidt	50	8	16	2	4	44	88
Bell	20	7	35	Não disponível		15	75
Weiss	47	7	15	5	11	36	77
Pattinson	120	63	53	Não disponível		99	83
Arduini	37	14	38	14	38	37	100
Farine	16	9	56	Não disponível		15	94
Valcamonico	31	10	32	Não disponível		31	100
Ertan	93	20	22	Não disponível		62	67
TOTAL	683	242	35	102	25	530	82

Quadro 22. Revisão da literatura relativa ao resultado perinatal de gravidezes afectadas por fluxo ARED (adaptado de Marsal & Lingman, 1998).

risco (Quadro 23): a sensibilidade na previsão da restrição de crescimento intra-uterino varia entre 45 e 91%, a especificidade, entre 30 e 91%, o valor preditivo positivo, entre 43 e 82%, e o valor preditivo negativo, entre 58 e 99% (Marsal et al, 1994). Relativamente à capacidade preditiva de sofrimento fetal, a sensibilidade na previsão da restrição de crescimento intra-uterino varia entre 62 e 95%, a especificidade, entre 79 e 93%, o valor preditivo positivo, entre 54 e 83% e um valor preditivo negativo, entre 79 e 99% (Marsal et al, 1994).

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

Estudo	Grupo Doppler (n/N*)	Grupo controle (n/N*)	Probabilidade	Intervalos de confiança (95%)
Biljan et al, 1992	1/338	4/336	0,30	0,05-1,72
Burke et al, 1993	4/241	3/235	1,30	0,29-5,78
Johnstone et al, 1993	12/1132	16/1197	0,79	0,38-1,67
Tyrell et al, 1990	3/250	3/250	1,00	0,20-4,99
Neales (não publicado)	11/236	14/231	0,76	0,34-1,70
Nienhuis, 1995	2/74	3/76	0,68	0,12-4,03
Hofmeyr et al, 1991	4/438	8/459	0,53	0,17-1,67
Newnham et al, 1991	9/275	9/270	0,98	0,38-2,51
Almström et al, 1992	0/214	3/212	0,13	0,01-1,28
Trudinger et al, 1987	1/127	5/162	0,32	0,06-1,65
Pattinson et al, 1994	6/108	7/104	0,82	0,27-2,50
Total (Qui quadrado 5,6 (df = 10))	53/3433	75/3532	0,71	0,50-1,01

Quadro 23. Avaliação do efeito da fluxometria Doppler umbilical ao nível da mortalidade perinatal em gravidezes de alto risco: meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados (Neilson & Alfievic, 1998). *n*- número mortes perinatais; *N**- número total de fetos avaliados em cada grupo.

O primeiro ensaio controlado randomizado de avaliação do interesse clínico da fluxometria Doppler umbilical considerou um grupo de 300 grávidas de alto risco (Trudinger et al, 1987b). Concluíram, então, que a suplementação dos métodos tradicionais de vigilância fetal contribuiu para diminuir a taxa de cesarianas emergentes e de induções de trabalho de parto (conclusões similares às encontradas nos estudos de Hofmeyr (1991) e Almström (1992) bem como a permanência dos recém-nascidos na Unidade de Cuidados Intensivos (Pattinson et al, 1994).

Johnstone e colaboradores (1993) randomizaram 2289 grávidas referidas para monitorização fetal só por métodos tradicionais (CTG, perfil biofísico e biometria fetal) ou adicionalmente, por fluxometria Doppler umbilical, e não conseguiram encontrar diferenças significativas (Johnstone et al, 1993). Da mesma forma, Newnham e colaboradores (1991) não encontraram efeitos positivos na redução da morbidade neonatal (Newnham et al, 1991). De qualquer modo, o conhecimento atempado do fluxo na artéria umbilical parece contribuir para facilitar a interpretação dos traçados cardiotocográficos e assim diminuir a taxa de falsos positivos (Almström et al, 1992).

No estudo de Omtzigt et al (1994), verificou-se um menor número de mortes intra-uterinas no grupo monitorizado com base no fluxo na artéria umbilical, sem outras diferenças relativamente a outros indicadores de resultados perinatais (Omtzigt et al, 1994).

Capítulo 5

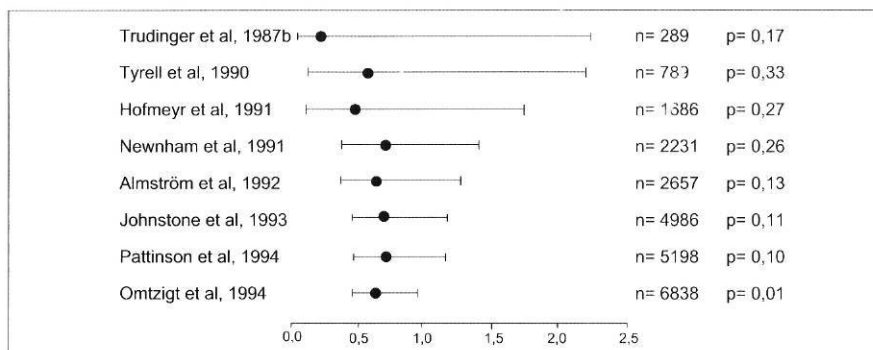
De forma contrastante, estudos controlados randomizados da fluxometria Doppler umbilical, aplicados à população grávida de baixo risco, demonstraram que esta metodologia não contribui para melhorar os resultados perinatais (Neilson, 1994; Goffinet et al, 1997).

É extremamente difícil recrutar um número suficiente de pacientes para participar em ensaios randomizados de forma a provar um efeito positivo na mortalidade perinatal. Assim, o recurso a estudos de meta-análise tem sido utilizado para consubstanciar as bases para a medicina baseada na evidência. Este método tem, no entanto, limitações dado que inclui estudos de diferente qualidade técnica e populações com características diferentes, e o autor da meta-análise tem dificuldade em evitar um enviesamento nas publicações escolhidas. Giles & Bisits (1993) reviram os seis primeiros ensaios randomizados sobre a utilidade do Doppler umbilical (2133 grávidas usadas como controlo e 2102 vigiadas com Doppler umbilical) e concluíram que a introdução deste método na prática clínica contribuiria para uma diminuição significativa da mortalidade perinatal: *odds ratio*= 0,50 (0,34-0,73).

Conclusão similar foi obtida por Alfirevic e Neilson (1995) ao analisarem os seis ensaios randomizados anteriormente revistos por Giles e Bisits em conjugação com outros seis estudos randomizados: verificaram uma redução de cerca de 38% na mortalidade perinatal, de 44% no número de hospitalizações antenatais, de 20% na taxa de indução do trabalho de parto e de 52% no número de cesarianas por sofrimento fetal (Quadro 23). Maulik (1997) reanalisou os resultados destes doze estudos efectuados em gravidezes de alto risco, usando um modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian & Laird, 1986), e encontrou uma taxa de probabilidade para mortalidade perinatal similar (*odds ratio*= 0,64 (0,46-0,90)). No trabalho de revisão do Cochrane Database Systematic Reviews (1998), apenas se consideraram onze destes estudos, e mais uma vez se demonstrou uma redução significativa (29%) da mortalidade perinatal e da taxa de cesarianas por sofrimento fetal. Os revisores concluíram, assim, que *"there is, thus, evidence to support the use of Doppler ultrasound to investigate the fetal umbilical artery in women with high-risk pregnancies"*.

Divon (1995) adoptou outro método para a análise destes estudos, a meta-análise cumulativa (Lau et al, 1992), incluindo 6838 gravidezes de alto risco destes oito ensaios randomizados (Divon, 1995) (Quadro 24). Mais uma vez, a redução da mortalidade perinatal foi de tal forma significativa, sem aumento concomitante da morbidade materna e neonatal, que lhe mereceu o seguinte comentário: *"these results argue persuasively in favour of the immediate incorporation of umbilical artery Doppler studies into the management protocols in high-risk pregnancies"*.

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas



Quadro 24. Efeito sobre a mortalidade perinatal da fluxometria Doppler na artéria umbilical em gravidezes de alto risco. Meta-análise cumulativa de 8 estudos controlados e randomizados. Verificou-se um decréscimo estatisticamente significativo na taxa de mortalidade perinatal após a inclusão do 8º estudo, com uma probabilidade de 0,66 para um intervalo de confiança de 0,46-0,94 ($p=0,013$) (Divon, 1995).

A existência de uma fluxometria Doppler umbilical “anormal” reflecte a presença de lesão placentária mas não a verdadeira extensão do compromisso fetal. Por isso, a fluxometria Doppler na artéria umbilical é mais um teste placentário do que um teste fetal. Hecher e colaboradores (1995) demonstraram recentemente que o sofrimento fetal está associado com alterações nos dois lados da circulação, isto é, quando a redistribuição do sangue oxigenado atinge o seu limite máximo no sector arterial, alterações características vão surgir no compartimento venoso, nomeadamente no ducto venoso que é o principal distribuidor de sangue oxigenado no feto (Hecher et al, 1995a,b).

No entanto, o reconhecimento da importância clínica da avaliação do retorno venoso no feto é recente (Kiserud et al, 1994; Wladimiroff et al, 1994; Hofstaetter et al, 1996a,b). O nosso estudo é o primeiro, de cariz longitudinal diário, a monitorizar o padrão do retorno venoso e intra-cardíaco em fetos pré-termo com fluxo ARED até ao parto ou à morte intra-uterina (Montenegro et al, 1996). Hecher e colaboradores (1995) realizaram anteriormente um trabalho idêntico, mas de cariz transversal e com uma periodicidade de avaliação bisemanal, que tinha por objectivo comparar os resultados do Doppler venoso com parâmetros bem estabelecidos de avaliação do bem-estar fetal, como o perfil biofísico.

O achado mais significativo neste trabalho, que pretende relacionar a função diastólica ventricular com o retorno venoso nos fetos com fluxo ARED, é a demons-

Capítulo 5

tração de que a insuficiência cardíaca diastólica poderá condicionar o aparecimento de padrões anómalos de fluxo na veia umbilical, veia cava inferior e ducto venoso. Gostaríamos, no entanto, de sublinhar o carácter ainda muito preliminar deste estudo pelo reduzido número de casos analisados.

No tipo de abordagem do nosso trabalho, a possibilidade de um conhecimento mais detalhado e sequencial da evolução hemodinâmica nos fetos com fluxo ARED, poderá permitir uma categorização mais fidedigna das alterações circulatórias, já que a descompensação é um processo contínuo e não de estabelecimento abrupto.

Dois padrões principais de enchimento ventricular puderam ser definidos neste trabalho. No 1º exame em todos os fetos, a velocidade de fluxo transtricúspido durante a primeira fase da diástole (onda E) estava diminuída em relação à velocidade durante a contracção auricular (onda A), o que é considerado no feto um padrão normal. À medida que se observou a deterioração do enchimento ventricular, verificou-se um aumento da velocidade máxima durante a diástole precoce com uma aceleração e desaceleração abruptas, o que poderá ser um indicador de um padrão restritivo de enchimento ventricular. Este padrão é muito provavelmente o resultado de um aumento das pressões telediastólicas e de uma diminuição da distensibilidade ventricular.

No feto, o canal arterial permite que o fluxo sanguíneo do ventrículo direito alcance na aorta descendente o sangue proveniente do arco aórtico. Devido a este aspecto particular, o débito ventricular direito é fortemente influenciado pelas alterações na impedância vascular, nomeadamente em situações de aumento da resistência placentária que podem originar falência diastólica. Por outro lado, sabe-se que os ventrículos fetais são menos distensíveis: o miocárdio fetal desenvolve uma maior tensão quando é estirado e uma menor tensão activa para qualquer comprimento em repouso, quando comparado com o miocárdio adulto.

Ainda de acordo com o nosso estudo, embora sem comprovação directa pela incapacidade de medir pressões, sugerimos que a diminuição da distensibilidade do ventrículo direito e o aumento das pressões de enchimento, causem a ocorrência de uma contracção auricular contra um ventrículo com elevada pressão telediastólica, determinando um fluxo retrógrado no sistema venoso, que se estende para além do ducto venoso até à veia umbilical. A presença de pulsatilidade dícrota na veia umbilical foi geralmente coincidente ou subsequente à existência de fluxo telediastólico ausente na artéria umbilical. Nos casos com fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical, esta pulsatilidade foi ainda mais marcada. Estas pulsações anormais foram descritas também nos fetos de ovelha aquando da oclusão do cordão umbilical (Morrow et al, 1989; de Haan et al, 1997) e em fetos humanos nos casos de hidrópia

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

fetal não-imune (Reed et al, 1990; Gudmundsson et al, 1991; Tulzer et al, 1994). O padrão de fluxo na VU, imediatamente antes da morte fetal, pode aliás ter características muito similares ao da VCI, o que pode sugerir um DV maximamente dilatado.

Apenas nos fetos com fluxo telediastólico invertido na artéria umbilical foi observado um fluxo retrógrado na VCI maior que 15% do fluxo anterógrado (Reed et al, 1990). Este padrão foi também descrito em fetos com aumento da resistência placentária, arritmias e hidrópsia fetal não-imune, com aumento da mortalidade perinatal (Reed et al, 1990; Gudmundsson et al, 1991; Tulzer et al, 1994). Este achado parece ter origem no aumento da resistência placentária, que consequentemente eleva a pressão telediastólica ventricular.

As velocidades das ondas S e D no ducto venoso mantiveram-se dentro dos parâmetros normais, provavelmente porque aumentou a proporção de sangue umbilical desviado para o DV. Em contraste, foi documentada em 4 dos 7 fetos a diminuição da velocidade no DV durante a contracção auricular, mas sempre subsequente às alterações na VU e na VCI. Nos fetos sobreviventes, os padrões de fluxo venoso apresentaram alterações mais discretas. Esta redução da velocidade durante a contracção auricular observada no ducto venoso, também encontrada em fetos com defeitos cardíacos (Kiserud et al, 1993) e em fetos com restrição do crescimento intra-uterino (Kiserud et al, 1994; Hofstaetter et al, 1996a), aparece sempre como um sinal de mau prognóstico e parece ser uma tradução indirecta de falência cardíaca. Muito recentemente, um grupo finlandês pretendeu associar ao rastreio hemodinâmico de hipóxia crónica intra-uterina um marcador bioquímico dessa falência cardíaca (Joupilla, 1999). Verificaram, assim, que os níveis de troponina T (TnT) no sangue umbilical venoso, uma proteína selectiva dos miofilamentos cardíacos e um marcador serológico de lesão cardíaca, estavam elevados nos fetos com asfixia crónica e fluxos patológicos avaliados por Doppler, e que os valores de TnT foram os que melhor se correlacionaram com o padrão anormal de fluxo no ducto venoso (Joupilla, 1999).

Em resumo, a sequência de eventos hemodinâmicos que traduz a deterioração fetal e a respectiva monitorização pode graficamente ser representada na seguinte figura (Figura 54).

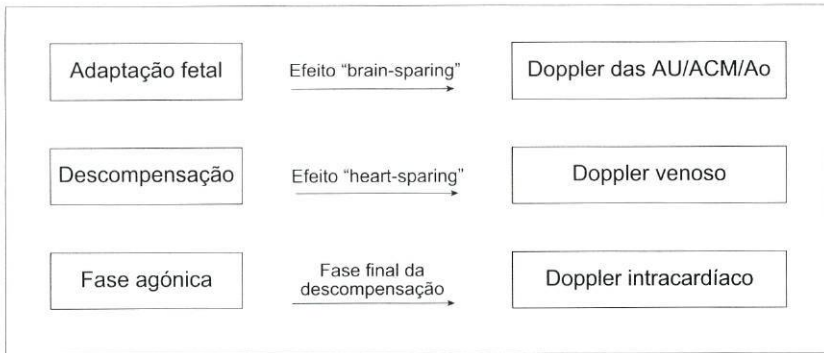


Figura 54. Resumo da sequência de eventos hemodinâmicos de deterioração fetal em caso de hipóxia intra-uterina sustentada e proposta dos respectivos métodos de avaliação e monitorização. AU - artéria umbilical; ACM - artéria cerebral média; Ao - aorta descendente.

A associação de lesões vasculares e fluxo ARED foi pela primeira vez posta em evidência por Trudinger e colaboradores (1987) ao demonstrarem que quando se embolizava a circulação placentária do lado fetal, a velocidade na artéria umbilical durante a telediástole diminuía enquanto a razão sístole/diástole se elevava (Trudinger et al, 1987). Esta evidência foi comprovada por Thompson (1990) num modelo matemático, em que se verificou ser necessária a obliteração de pelo menos 50% dos vasos placentários terminais para se notar uma alteração significativa no índice de pulsatilidade umbilical (Thompson et al, 1990). Relativamente ao esclarecimento da base histopatológica destas alterações hemodinâmicas que se associam a hipóxia crónica sustentada (Karsdorp et al, 1996), realizamos o estudo da histologia das placentas em 28 casos afectados por fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical (ARED) (20 casos com fluxo ausente e 8 casos com fluxo invertido) e de 14 casos com fluxo telediastólico presente (usado como grupo controlo) (Montenegro et al, 1997). Notamos uma diferença estatisticamente significativa no peso das placentas e dos fetos entre o grupo ARED e o grupo controlo ($p < 0,001$), o que está de acordo com outros dados publicados (Giles et al, 1985; Bracero et al, 1989; Trudinger, 1993).

Encontramos ainda uma diferença significativa entre os achados Doppler e morfológicos relativamente aos depósitos perivilositários de fibrina ($p < 0,05$) (Figuras 51 e 52) e ao microenfarte ($p < 0,0006$) (Figura 53) nos casos de ARED e restrição de crescimento intra-uterino. Deste modo, os depósitos perivilositários de fibrina parecem representar uma lesão clinicamente significativa, já que limitam a capacidade de troca da placenta: sempre que esta lesão esteve presente, notou-se uma maior pre-

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

valência de restrição de crescimento intra-uterino (75% versus 59%; $p = 0,05$). Estes dois marcadores morfológicos (com carácter de irreversibilidade) parecem ser úteis na detecção de doença vascular subjacente ao fluxo umbilical diminuído, tal como a restrição do crescimento intra-uterino (Laurini et al, 1994) e a hipóxia fetal (Hecher et al, 1995).

Entre outros marcadores histológicos de lesão placentária existentes na literatura salientam-se a redução ou obliteração de vasos arteriais nas vilosidades terciárias (Giles et al, 1985; Karsdorp, 1996; Krebs et al, 1996) e a esclerose vascular das vilosidades terciárias (Trudinger et al, 1987). Estudos tridimensionais demonstraram um processo oclusivo com aumento da congestão capilar e glóbulos rubros deformados na árvore vilositária terminal nos fetos com restrição de crescimento intra-uterino e fluxo ARED (Krebs et al, 1996). Esta aparente "oclusão" ou "redução" do número de artérias pode, no entanto, dever-se a um artefacto provocado pelo processo de fixação-imersão (Burton et al, 1995).

Como complemento destes estudos sobre os fetos afectados por compromisso da circulação umbilical, pareceu-nos útil clarificar o resultado a longo prazo em termos de morbilidade perinatal e pós-natal destes fetos deficientemente "irrigados" durante a vida intra-uterina. Num estudo prospectivo de "follow-up" entre 1990 e 1995 avaliamos 88 casos com fluxo ARED (Montenegro et al, 1998). Até agora estudos similares (Ertan et al, 1992; Valcamonico et al, 1992; Weiss et al, 1992; Ulrich et al, 1994; Ley et al, 1996a,b) forneceram informações pouco consistentes já que se basearam em indicadores como o índice de Apgar ou a gasometria do sangue umbilical (Karsdorp et al, 1996). As definições de "normal" e "anormal" usadas são comumente arbitrárias, o número de casos estudados é geralmente diminuto e o tempo de observação é demasiado reduzido para a completa expressão de alguns tipos de disfunção neurológica (Quadro 25).

No nosso estudo realizado ao longo de cinco anos, pudemos confirmar o mau prognóstico associado às situações em que existe fluxo ARED. Em experiências animais, verificou-se lesão permanente do sistema nervoso central, com diminuição do peso do cérebro e do conteúdo em ADN e desenvolvimento neuronal retardado nos casos com impedância placentária muito elevada (Rees et al, 1988). Os animais afectados vieram a apresentar mais tarde atraso no seu desenvolvimento e alterações comportamentais (Smart & Dobbing, 1971). Neste estudo, tal como nos outros discriminados no quadro 25, há uma limitação que resulta do facto de não se ter efectuado uma ecografia cerebral após o nascimento, de tal forma que o contributo de lesões cerebrais congénitas não se pôde contabilizar no desenvolvimento neurológico.

Capítulo 5

Autores	n	Vaso estudado com fluxo ARED (meses)	Intervalo de observação	Desenvolvimento neurológico anormal (%)
Ertan et al, 1992	30	Art. umbilical	36	30
Valcamonico et al, 1992	31	Art. umbilical	24	32
Weiss et al, 1992	37	Art. umbilical	6	29
Ulrich et al, 1994	68	Art. umbilical	25	31
Ley et al, 1996	149	Aorta	84	39
Montenegro et al, 1998	88	Art. umbilical	60	24

Quadro 25. Revisão da literatura relativamente aos estudos de seguimento neurológico em fetos com fluxo ausente ou invertido na artéria umbilical ou aorta, discriminando o número (n) de crianças observadas, o tipo de vaso estudado, a duração do seguimento (meses) e a proporção de crianças com desenvolvimento neurológico anormal.

Os vários estudos que pretendem relacionar o atraso de crescimento com um neurodesenvolvimento desarmonioso têm apresentado conclusões conflituosas. Soothill e colaboradores (1992) num estudo de seguimento de fetos com restrição de crescimento até à idade de 5 anos encontraram uma correlação significativa entre o grau de desenvolvimento e o grau de acidemia avaliado por cordocentese (Soothill et al, 1992). No entanto, não se verificou uma correlação importante entre o grau de restrição do crescimento e a acidemia fetal. Mais recentemente, outro estudo veio documentar uma associação estatisticamente significativa entre “insuficiência placentária” e desenvolvimento neurológico comprometido a longo prazo (Marsal & Ley, 1992; Marsal et al, 1994). Sabe-se que em resposta a situações de hipóxia intra-uterina, traduzida na existência de fluxo ARED, se verifica uma vasodilatação do território cerebral, que resulta ocasionalmente numa hiperperfusão do cérebro fetal, e, em última análise, em hemorragia cerebral (Steiner et al, 1995).

Os nossos resultados apontam ainda para um fraco poder preditivo do Doppler umbilical em termos de disfunção neurológica a longo prazo; no entanto, no grupo de fetos em que se verificou uma evolução de fluxo ausente para fluxo invertido apenas se documentou evolução neurológica normal num feto (7%), muito inferior à proporção encontrada no grupo com fluxo ausente (84%) ou invertido (75%) (Montenegro et al, 1998). É importante também considerar a influência do tempo decorrente entre o registo do Doppler anormal e o parto, como variável independente, dado que se verificou que quanto maior este intervalo de tempo, maior a

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

morbimortalidade encontrada (Montenegro, 1999). A resposta fetal ao comprometimento depende do grau de maturidade fetal e a não-resposta, por imaturidade, pode resultar em auto-protectão em fases da gravidez mais precoces. Este trabalho, ainda pouco abrangente, mostra a premência de se proceder a estudos do desenvolvimento neurocomportamental a longo prazo, até à adolescência ou mesmo adultez, em coortes de fetos "hipóxicos" com critérios de entrada muito bem definidos, já que segundo Barker a patogénese de doenças do adulto, tal como a doença coronária e a hipertensão arterial, pode ser influenciada por eventos intra-uterinos (Barker, 1992).

Da análise dos nossos resultados, podemos concluir também que nem a avaliação dos vasos arteriais nem do coração fornece uma categorização credível da deterioração fetal crónica (Hecher et al, 1995, Montenegro et al, 1996, de Haan et al, 1997; Areias et al, 1998). Sabe-se também que são os índices derivados das ondas de fluxo obtidas no sector venoso que melhor se correlacionam com a acidose fetal (Rizzo et al, 1996).

De qualquer forma, este estudo tem limitações. Primeiro, o fenómeno do enchimento ventricular é um fenómeno complexo que envolve não só a pressão auricular direita e o relaxamento ventricular, mas também o ventrículo esquerdo, e a influência dos pulmões e do pericárdio (Areias et al, 1992). Segundo, a distensibilidade e o relaxamento não podem ser completamente avaliados por métodos indirectos, não invasivos. Finalmente, com base em sete fetos e em dados qualitativos, não se podem generalizar as conclusões acerca do valor clínico dos parâmetros venosos na avaliação do comprometimento fetal.

Referências

- Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379-87
- Almström H, Axelsson O, Chattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arstrom K, Marsal K. Comparison of umbilical artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992; 340: 936-40
- Almström H, Axelsson O, Ekman G, Ingemarsson I, Maesel A, Arstrom K, Marsal K. Umbilical artery velocimetry may influence clinical interpretation of intrapartum cardiotocograms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 526-9
- Altshuler G. Placental villitis of unknown etiology: harbinger of serious disease? A four months' experience of nine cases. *J Reprod Med* 1973; 11: 215-22

Capitulo 5

- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-61
- Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 43-50
- Areias JC, Scott WA, Meyer R, Goldberg SJ. A serial Doppler echocardiographic study of early diastolic right ventricular events in full term neonates. *Cardiol Young* 1992; 2: 20-9
- Areias JC, Matias A, Montenegro N. Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses. *J Perinat Med* 1998; 26: 156-67
- Barker DJP. *Fetal and infant origins of adult disease*. British Medical Journal Press, London: 1992
- Battaglia C, Artini PG, Galli PA, D'Ambrogio G, Droghini F, Genezzani AR. Absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery and severe intra-uterine growth retardation. An ominous association. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 172: 167-71
- Beattie RB, Dornan JC. Antenatal screening for intra-uterine growth retardation with umbilical artery Doppler ultrasonography. *Br Med J* 1989; 298: 378-84
- Bell JG, Ludomirsky A, Bottalico J, Weiner S. The effect of improvement of umbilical artery absent end-diastolic velocity on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1015-20
- Bilardo CM, Nicolaidis KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 115-20
- Biljan M, Haddad N, McVey K, Williams J. Efficiency of continuous-wave Doppler in screening high risk pregnancies in a district general hospital (a prospective randomized study on 674 singleton pregnancies). In: *Proceedings of 26th British Congress of Obstetrics and Gynecology, Manchester, UK, 1992*
- Bracero LA, Beneck D, Kirshenbaum N, Peiffer M, Stalter P, Schulman H. Doppler velocimetry and placental disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 388-93
- Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies; an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 559-61
- Burke G, Stuart B, Crowley P. Does Doppler ultrasound alter the management of high-risk pregnancy? In: *Care, Concern and Cure in Perinatal Medicine*. Koppe JG, Eskes TKAB, van Geijn HP et al (Eds), Parthenon Publishing Group, Carnforth 1989; 597-604
- Burton GJ, Jauniaux E. Sonographic, stereological and Doppler flow velocimetric assessments of placental maturity. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 818-25
- Chang TC, Robson SC, Spencer JAD, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 422-7
- Davies JA, Gallivan S, Spencer JAD. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992; 340: 1299-303
- de Haan HH, Gunn AJ, Gluckmann PD. Fetal heart rate changes do not reflect cardiovascular deterioration during brief repeated umbilical cord occlusions in near-term fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 76: 8-15
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 8: 177
- Divon MY. Randomized controlled trials of umbilical artery Doppler velocimetry: how many are too many? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 377-9

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

- Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 10-4
- Doppler French Study Group. A randomised controlled trial of Doppler ultrasound velocimetry of umbilical artery in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 419-24
- Eik-Nes SH, Marsal K, Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1984; 10: 329-37
- Ertan AK, Ballestrem CLV, Rühle W. Perinatal events and postpartal neurological development of children with end-diastolic zero flow in the umbilical artery and/or fetal aorta in the last trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Invest* 1992; 2: 132
- Fairlie FM, Walker JJ. Does the brachial artery Doppler flow velocity waveform reflect changes in downstream impedance? *Am J Obstet Gynecol* 1991a; 165: 1741-4
- Fairlie FM, Moretti M, Walker JJ, Sibai BM. Determinants of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension with absence of umbilical artery end-diastolic frequencies. *Am J Obstet Gynecol* 1991b; 164: 1084-9
- Farine D, Ryan G, Kelly EN, Morrow RJ, Laskin C, Ritchie JW. Absent end-diastolic flow velocity waveforms in the umbilical artery. The subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 637-40
- Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 31-8
- Giles WB, Bisits A. Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy: information from six randomized trials. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 247-55
- Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, Bréart G. Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 425-30
- Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of preterm birth. *N Eng J Med* 1998; 339: 313-20
- Grant JM. Multicentre trials in obstetrics and gynecology: smaller explanatory trials are required. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 599-602
- Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancy with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988a; 27: 187-96
- Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical artery and uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal pregnancy – a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988b; 67: 347-54
- Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with non-immune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 33-7
- Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides KH. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. *Circulation* 1995a; 91:129-38
- Hecher K, Snijders RJM, Campbell S, Nicolaides KH. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, 173: 10-5
- Hitschold T, Weiss E, Beck T, Hunterfering H, Berle P. Low target birthweight or growth retardation? Umbilical Doppler velocity waveforms and histometric analysis of fetoplacental vascular tree. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1260-4
- Hofmeyr JG, Pattinson R, Buckley D. Umbilical artery resistance index as a screening test for fetal well-being. II. Randomized feasibility study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 359-62

Capítulo 5

- Hofstaetter C, Gudmundsson S, Dubiel M, Marsal K. Ductus venosus velocimetry in high risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol* 1996a; 70: 135-40
- Hofstaetter C, Gudmundsson S, Dubiel M, Marsal K. Fetal right hepatic venous blood velocimetry in normal and high risk pregnancies. *Eur J Ultrasound* 1996b; 4: 153-60
- Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ, Mullen JB, Lye SJ, Ritchie JW. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 518-25
- Johnstone FD, Haddad NG, Hoskins P. Umbilical artery Doppler flow velocity waveform: the outcome of pregnancies with absent end-diastolic flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28: 171-8
- Johnstone FD, Prescott R, Hoskins PR, Greer IA, McGlew T, Compton M. The effect of introduction of umbilical Doppler recordings to obstetric practice. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 733-41
- Joupilla P. Troponin T: a serological marker of cardiac lesion in ARED flow fetuses? Comunicação oral apresentada no Encontro Luso-Finlandês no âmbito do VIII Congresso Português de Ginecologia, Estoril 1999
- Karsdorp VHM, van Vugt JMG, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reverse end-diastolic velocity waveform in the umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664-8
- Karsdorp VHM. Absent or reversed end diastolic velocities in the umbilical artery. Tese, Amsterdão, 1996
- Kingdom CP, Rodeck CH, Kaufmann P. Umbilical artery Doppler - more harm than good? *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 393-6
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas H-G. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3: 15-20
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas H-G, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 109-14
- Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JCP. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534-42
- Lau J, Antman FM, Jimenez-Silva J. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 248-54
- Laurin J, Marsal K, Persson PH, Lingman G. Ultrasound measurement of fetal blood flow in predicting fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 940-8
- Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 529-34
- Ley D, Laurin J, Bjerre I, Marsal K. Abnormal fetal aortic velocity waveform and minor neurological dysfunction at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996a; 8: 152-9
- Ley D, Tideman E, Laurin J, Bjerre I, Marsal K. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age. *Obstet Gynecol* 1996b; 8: 160-5
- Ley D, Laurin J, Marsal K. Abnormal fetal aortic velocity waveform and postnatal growth. *Acta Paediatr* 1999 (em publicação)
- Lingman G, Marsal K. Fetal central blood circulation in the third trimester of normal pregnancy. Longitudinal study. II. Aortic blood velocity waveform. *Early Hum Dev* 1986; 13: 151-9

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

- Macara LM, Kingdom JCP, Kaufmann P. Structural analysis of placental terminal villi in growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 1996; 17: 37-48
- Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Henderson-Smaet D. Absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 805-7
- Mandruzzato GP, Bogatti P, Fischer L, Gigli C. The clinical significance of absent or reverse end-diastolic flow in the fetal aorta and umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 192-6
- Marsal K, Ley D. Intrauterine blood flow and postnatal neurological development in growth-retarded fetuses. *Biol Neonate* 1992; 62: 258-64
- Marsal K, Gudmundsson S, Stale H. Doppler velocimetry in monitoring fetal health during late pregnancy. In: *The Fetus as a Patient*. Kurjak A, Chervenak FA (Eds). Parthenon Publishing, Carnforth 1994; 455-75
- Marsal K, Lingman G. Doppler velocimetry as a diagnostic test. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. Kurjak A (Ed), Parthenon Publishing Group, New York 1998: 468-76
- Mason GC, Lilford RJ, Porter J, Nelson E, Tyrell S. Randomised comparison of routine versus highly selective use of Doppler ultrasound in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 130-3
- Maulik D. Doppler velocimetry for fetal surveillance: randomized clinical trials and implications for practice. In: *Doppler ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Maulik D (Ed), Springer-Verlag, New York 1997; 375-91
- Mc Parland P, Steel S, Pearce JM. The clinical implications of absent or reversed end-diastolic frequencies in umbilical artery flow velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 15-23
- Montenegro N, Beires J, Pereira Leite L. Reverse end-diastolic umbilical artery flow at 11 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 141-2
- Montenegro N, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Matias A, Areias JC. Monitoring of cardiac-extracardiac hemodynamics and automated fetal heart rate preceding intrauterine death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 3-6
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997a; 23: 171-6
- Montenegro N, Laurini R, Brandão O, Nogueira R, Matias A, Santos F, Barros H. Placental findings in fetuses with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical artery: a reappraisal. *J Maternal-Fetal Invest* 1997b; 7: 175-9
- Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Pereira Leite L. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol* 1998; 79: 43-6
- Montenegro N. Betamethasone and placental vascular resistance. *Lancet* 1999; 12: 2073-4
- Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JWK. Effect of placental embolization on the umbilical artery velocity waveform in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1055-60
- Neilson JP. Routine Doppler ultrasound screening of unselected pregnancies. In: *Pregnancy and Childbirth Module, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Review N°. 07357, disk issue. *Cochrane Updates on Disk, Update Software*. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP (Eds), Oxford: 1994
- Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound in high risk pregnancies. In: *Pregnancy and Childbirth Module, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Review N°. 07357, disk issue. Oxford: *Cochrane Updates on Disk, Update Software*. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP (Eds). *The Cochrane Library*; Oxford 1998

Capítulo 5

- Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 403-10
- Newnham JP, O'Dea MR-A, Reid KP, Diepeveen DA. Doppler flow velocity waveforms analysis in high-risk pregnancies: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 956-63
- Nienhuis SJ. Costs and effects of Doppler ultrasound measurements in suspected intrauterine growth retardation. A randomized clinical trial. Tese, Maastricht 1995
- Okamura K, Watanabe T, Ando J, Yajima A. Blood gas profiles of fetuses with abnormal Doppler flow in the umbilical artery. *Am J Perinatol* 1996; 13: 297-300
- Omtzigt AWJ. A randomized controlled trial on the clinical value of umbilical Doppler velocimetry in antenatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 625-34
- Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona JA, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 39-44
- Pattinson RC, Odendaal HJ, Kirten G. The relationship between absent end-diastolic flow velocities in the umbilical artery and perinatal mortality and morbidity. *Early Hum Dev* 1993; 33: 61-9
- Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ. The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 114-20
- Reed KL, Anderson CF, Schenker L. Changes in intracardiac Doppler blood flow velocities in fetuses with absent umbilical artery diastolic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 774-9
- Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses, insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990; 81: 498-505
- Rees S, Bocking D, Harding S. Structure of the fetal sheep brain in experimental growth retardation. *J Dev Physiol* 1988; 10: 211-24
- Reuss MI, Rudolph AM, Dae MW. Phasic blood flow patterns in superior and inferior vena caval and umbilical vein of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 70-8
- Ribbert LSM, Visser GHA, Mulder EIJH. Changes with time in fetal heart rate variation, movement indices and hemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses - a longitudinal approach to the assessment of fetal wellbeing. *Early Hum Dev* 1993; 31: 195-208
- Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Chromosomal abnormalities in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors for an abnormal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 1994a; 171: 827-31
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994b; 39: 15-26
- Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1996; 7: 401-10
- Rochelson B, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Fleischer A, Penny B, Winter D. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1213-18
- Sander CH, Stevens NG. Haemorrhagic endovasculitis of the placenta: an in-depth morphological appraisal with initial epidemiologic observations. *Pathol Annu* 1984; 19: 37-79
- Schmidt W, Rühle W, Ertan AK, Boos R, Gnirs J. Doppler-Sonographie-Perinatologische Daten bei Fällen mit enddiastolischem Block bzw. Reverse Flow. *Geburtsh Frauenheilkd* 1991; 51: 288-92

Avaliação do retorno venoso nos 2º e 3º trimestres da gravidez em situações patológicas

- Smart JL, Dobbing J. Vulnerability of developing brain. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development behavior in the rat. *Brain Res* 1971; 28: 85-95
- Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547-55
- Snijders RJM, De Wheeler RH, Nicolaides KH. Intrauterine growth retardation and fetal cerebellar diameter. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1101-5
- Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy DCA, Snijders RJM, Nicolaides KH. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 80-3
- Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner CP. Growth deficient fetuses with absent or reverse umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. *Early Hum Dev* 1995; 41: 1-9
- Thaler I, Wiener Z, Itskovitz J, Brandes JM. Uterine blood flow patterns in patients with absent or reverse end-diastolic flow velocity in umbilical artery waveform. *J Matern Fetal Invest* 1991; 1: 83-6
- Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 449-58
- Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JRS, Alexander G, Bradley L, Fawcett A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987a; 157: 1443-8
- Trudinger BJ, Cook CW, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomized controlled trial. *Lancet* 1987b; 1: 188-90
- Trudinger BJ. Doppler ultrasonography: applications in clinical practice. In: *Fetus and neonate, physiology and clinical applications: the circulation*. Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH (Eds), Cambridge University Press, Cambridge 1993: 323-38
- Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 279-83
- Ulrich S, Ernst JP, Kalder M, Weiss E, Berle P. Late neurologic morbidity of premature infants with intrauterine diagnosis of null- or negative flow of the umbilical artery. *Z Geburtshilfe Perinat* 1994; 198: 100-3
- Valcamonico A, Danti L, Soregaroli M. Absent end-diastolic flow velocity in umbilical artery and risk of neonatal brain damage. *J Matern Fetal Invest* 1992; 2: 135
- Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796-801
- Weiner Z, Farmakides G, Schulman H, Kellner L, Plancher S, Maulik D. Computerized analysis of fetal heart rate variation in post-term pregnancy: prediction of intrapartum fetal distress and fetal acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 171: 1132-8
- Weiss E, Ulrich S, Berle P. Condition at birth of infants with previously absent or reverse end-diastolic umbilical artery flow velocities. *Arch Gynecol Obstet* 1992a; 252: 37-43
- Weiss E, Ulrich S, Berle P. Blood flow velocity waveforms of the middle cerebral artery and abnormal neurological evaluation in live-born fetuses with absent or reverse end-diastolic flow velocities of the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992b; 62: 93-100

Capitulo 5

- *Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA. Diverse maternal and fetal pathology associated with absent end-diastolic flow in the umbilical artery of high risk fetuses. Obstet Gynecol 1991; 77: 374-81*
- *Whittle MJ, Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP. Screening for the compromised fetus: a randomised trial of umbilical artery velocimetry in unselected pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 555-9*
- *Wladimiroff JW, Huisman TWA. Venous return in the human fetus. In: Kurjak A, Chervenak F (Eds), The fetus as a patient: Advances in diagnosis and therapy. The Patheron Publishing Group, New York 1994; 425-34*
- *Woo JSK, Liang ST, Lo RLS. Significance of an absent or reversed end diastolic flow in Doppler umbilical artery waveforms. J Ultrasound Med 1987; 6: 291-7*

Capítulo 6

Conclusões

*"All things are meaningless accidents, works of chance,
unless your marvelling gaze, as it probes, connects and orders,
makes them divine..."*

Wilhelm Willms

6.1 Conclusões

1. Embora a resolução obtida por ecografia transvaginal permita um maior detalhe anatómico em fases precoces da gravidez, o coração fetal devido ao seu tamanho diminuto, é inacessível à caracterização morfoestrutural. Pensamos poder ser a fluxometria Doppler, como exemplo de técnica não invasiva e inócua, o método mais fiável e reproduzível na avaliação da função cardíaca fetal.

2.a. De modo particular, a técnica de eleição para a avaliação do retorno venoso fetal no 1º trimestre da gravidez consiste no uso combinado da ultra-sonografia transvaginal com modo B em tempo real, Doppler codificado a cores ou “Power Doppler” (avaliação *qualitativa*) e Doppler pulsado (avaliação *quantitativa*).

2.b. A metodologia subjacente ao exame ecográfico obriga à escolha de planos anatómicos ideais de exploração para cada um dos vasos que veiculam o sangue proveniente da placenta em direcção ao coração fetal. É assim necessário adoptar planos diferentes consoante se pretende estudar o fluxo sanguíneo na via umbilical, ducto venoso ou veia cava inferior:

- no caso da *veia umbilical*, deve ser preferida a porção intra-hepática deste vaso;
- na exploração do *ducto venoso*, o plano ideal pode definir-se como sendo sagital para-mediano direito, permitindo identificar o trajecto deste vaso desde a sua origem na porção terminal da veia umbilical (istmo) até à junção com a veia cava inferior (infundíbulo sub-diafragmático);
- no que respeita à *veia cava inferior*, o plano a adoptar deverá ser sagital para-mediano esquerdo, tal como o adoptado para investigar o fluxo sanguíneo na aorta descendente.

2.c. Descrevemos padrões espectrais característicos para os três vasos (avaliação *qualitativa*): um padrão contínuo, não-pulsátil e anterógrado na veia umbilical; um padrão pulsátil mas com fluxo sistematicamente anterógrado no ducto venoso e um padrão pulsátil com um terceiro componente retrógrado, dependente da contracção auricular, na veia cava inferior.

Capítulo 6

Definimos ainda valores de referência normais para a avaliação hemodinâmica *quantitativa* do fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas.

3. Avaliamos o retorno venoso em duas situações clínicas adoptadas como modelos "experimentais" no feto humano, respectivamente, a translucência da nuca aumentada entre as 10-14 semanas, e a gravidez gemelar monocoriónica com desequilíbrio hemodinâmico (síndrome de transfusão feto-fetal).

4. No primeiro caso, o acúmulo exagerado de líquido na face posterior do pescoço do feto entre as 10-14 semanas de gravidez (*translucência da nuca aumentada*) parece ter como base na grande maioria dos casos uma disfunção cardíaca precoce numa fase em que fisiologicamente a pós-carga está aumentada. Acresce o facto de nesta altura da gravidez ser mais frequente a presença de defeitos cardíacos associados à elevada prevalência de anomalias cromossómicas (nomeadamente trissomias 21, 18 e 13 e monossomia X). Este constitui assim o período da gravidez mais apropriado para explorar um dos modelos ideais para o estudo da função cardíaca alterada.

Também nesta altura da gravidez é possível a caracterização fiável do tipo de placentação na gravidez gemelar (definição da corionicidade). Sendo a história natural do síndrome de transfusão feto-fetal na gravidez monocoriónica mal conhecida, mas seguramente relacionada com um desequilíbrio hemodinâmico intra-placentário, adoptamos como modelo de avaliação indirecta da função cardíaca o estudo do fluxo no ducto venoso em ambos os fetos.

5. Em ambos os modelos investigados, de entre os vários parâmetros hemodinâmicos derivados da onda de fluxo do ducto venoso, a velocidade do fluxo durante a contracção auricular ("onda" A) revelou-se como um dos parâmetros mais sensíveis na caracterização funcional do coração fetal. Julgamos poder vir a propor a avaliação do fluxo no ducto venoso entre as 10-14 semanas como um meio de rastreio precoce de insuficiência cardíaca fetal.

Deste modo, o registo de uma onda A diminuída, ausente ou invertida no ducto venoso foi relacionada com a existência de uma insuficiência/disfunção cardíaca de instalação precoce, constituindo esta a etiopatogenia mais provável para a translucência da nuca aumentada. Deste facto resulta a elevada sensibilidade do fluxo anormal no ducto venoso durante a contracção auricular verificada no rastreio de cromossomopatias e cardiopatias em fetos entre as 10-14 semanas.

Do mesmo modo, este padrão anormal da "onda" A quando observado no ducto venoso de gémeos monocoriónicos, vem traduzir o desequilíbrio hemodinâmico inter-placentário como causa de insuficiência cardíaca no síndrome de transfusão feto-fetal. Assim, a existência de um padrão anormal da onda de fluxo no ducto venoso, entre as 10-14 semanas, em gémeos monocoriónicos poderá vir a constituir um sinal antecipatório e muito precoce que poderá ajudar no rastreio dos gémeos em risco de vir a desenvolver síndrome de transfusão feto-fetal.

6. A existência de fluxo ausente ou invertido telediastólico na artéria umbilical é outro exemplo de um modelo "experimental" de pós-carga aumentada no feto humano, conduzindo à instalação progressiva do compromisso da função diastólica ventricular que terminará inexoravelmente no colapso cardíaco fetal.

Nesta situação de pós-carga patológica, de que são exemplo os fetos pré-termo com restrição de crescimento, a inconsistência da informação clínica fornecida pelos dados derivados da avaliação fluxométrica dos compartimentos arterial e intracardiaco, levou-nos a avaliar a importância do estudo do compartimento venoso. Como resultados preliminares propomos a avaliação Doppler do retorno venoso no feto como um método promissor de estadiamento da hipóxia intra-uterina. O conhecimento antecipado da sequência de eventos subjacentes à progressiva deterioração hemodinâmica, que mais não parece ser que uma resposta adaptativa à descompensação, poderá vir a consubstanciar a justificação para determinada orientação clínica.

O ducto venoso parece ser o vaso charneira na distribuição e regulação de sangue umbilical bem oxigenado, e portanto, aquele a adoptar preferencialmente para situar a transição entre a fase de adaptação compensada e a fase de descompensação circulatória. O aparecimento de um fluxo de velocidade diminuída, nula ou negativa durante a contracção auricular no ducto venoso será assim a tradução da descompensação iminente e irreversível, e achado justificativo para a terminação atempada da gravidez. Desta forma, a avaliação dos fluxos venosos, com particular relevância para o fluxo no ducto venoso, poderá ser um contributo valioso para a redução efectiva da morbimortalidade perinatal.

7. Pelos factos acima mencionados podemos definir o eventual interesse clínico e o impacto assistencial da avaliação do retorno venoso fetal como:

- a. um **método de rastreio** de 2º nível de **anomalias cromossómicas** major entre as 10-14 semanas de gravidez;

Capítulo 6

- b. um **método de rastreio** de **defeitos cardíacos** entre as 10-14 semanas de gravidez;
- c. um **método de rastreio** precoce de desequilíbrio hemodinâmico nas gravidezes gemelares monocoriónicas, identificando o subgrupo em risco de desenvolver o síndrome de transfusão feto-fetal;
- d. um **método de rastreio** potencialmente capaz de situar o período de transição entre a adaptação e a descompensação hemodinâmicas em situações de **hipóxia intra-uterina sustentada**, de que é exemplo o feto pré-termo com restrição de crescimento intra-uterino e que apresenta fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical (fluxo ARED), permitindo a intervenção atempada e a consequente diminuição da morbimortalidade perinatal.

8. O nosso estudo tem assim implicações sociais e económicas inéditas para o nosso país e não só. Poderá ter aplicações úteis na assistência clínica às grávidas e fetos desde fases precoces da gravidez, permitindo uma interacção concertada entre diferentes especialidades e a transferência de conhecimentos entre disciplinas. Nesta nova e difícil especialidade da Medicina Fetal – a Cardiologia Pré-Natal, a que o nosso grupo tem dado contributo significativo, o feto é considerado um paciente, tendo direito a procedimentos de diagnóstico e terapêuticos homogêneos, estandardizados, cientificamente correctos e eticamente dimensionados, o que por si só justificou a realização deste trabalho.

6.2. Perspectivas futuras

Não sendo uma obrigação para um licenciado em Medicina, a elaboração da tese de doutoramento deverá constituir um prazer especial que suplanta outras motivações e minimiza o esforço implicado no trabalho. Esta carga afectiva conser-vo-a ainda e, portanto, agrada-me falar em perspectivas futuras. Apesar de pensar ter feito uma investigação exaustiva sobre o assunto que escolhi, estou consciente da necessidade de continuar à procura de respostas que possam, no futuro, contribuir para a melhoria do bem-estar fetal e para a resolução atempada de várias situações patológicas, susceptíveis de prevenção e terapêutica intra-uterina.

No final do século XX, a tecnologia ultra-sonográfica está apurada (todos os vasos fetais e maternos estão acessíveis a uma avaliação qualitativa e quantitativa), os erros metodológicos estão razoavelmente sanados, a capacidade tecnológica do equipamento evolui continuamente e a experiência adquirida é já significativa.

Quem trabalha em ultra-sonografia, anseia diagnosticar mais cedo e melhor; esse deve ser o estímulo que os profissionais de saúde devem dar aos engenheiros para desenvolverem novas tecnologias e aperfeiçoar as existentes. Para mim seria ideal "diagnosticar" no 1º trimestre, com a possibilidade de antecipar os efeitos da morbilidade no feto, e tratar em fases mais precoces da gravidez.

Penso não dever existir dogmatismo tecnológico. A clínica será sempre baseada no encontro de diferentes métodos, que poderão esclarecer o diagnóstico e ajudar ao tratamento. Na verdade, as novas tecnologias vieram aproximar o doente do laboratório e introduzir mais rigor no processo de avaliação clínica.

Tive a ambição que este trabalho pudesse otimizar técnicas ecográficas e fosse também capaz de definir a fronteira da sua importância específica para a monitorização do bem-estar fetal. No entanto, os resultados desta tese mostram claramente que há lugar para outros investigadores em questões que previsivelmente foram levantadas e ficaram por resolver:

- recuperar os marcadores bioquímicos estudados no passado e os recentemente descritos (de função cardíaca fetal, de função placentária e de lesão de órgãos-alvo) e associá-los às informações decorrentes do estudo hemodinâmico fetal e materno;
- realizar estudos prospectivos longitudinais de coortes fetais das consequências a longo prazo da restrição de crescimento intra-uterino e do distúrbio hemodinâmico associado.
- estudar a hemodinâmica uteroplacentária e intraplacentária para a categorização directa quer da qualidade da placentação quer do comprometimento accidental durante a gravidez, que irá influenciar o resultado perinatal (tal como em situações de abortamento, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino de causa vascular).
- esclarecer o processo de maturação da fibra muscular cardíaca ao longo da gestação. Os dados fisiológicos decorrentes do funcionamento da lei de Frank-Starling não são conhecidos em fases precoces da gravidez. Se a lei de Frank-Starling parece funcionar no limite no feto na última fase da gravidez, ainda se desconhece o seu *modus operandi* no 1º e 2º trimestres da

Capítulo 6

gravidez. Sabe-se, por exemplo, que o retículo sarcoplasmático não tem qualquer função no miocárdio imaturo; o aporte de cálcio, essencial à contracção activa e à distensão da fibra muscular cardíaca, não provindo do retículo sarcoplasmático, terá de ser adquirido através da membrana celular. A compreensão de este e outros mecanismos será essencial para clarificar as bases fisiológicas do sistema cardiovascular fetal e os desvios funcionais subjacentes a situações de patologia.

Termino levantando estas quatro questões. Reconheço que elas representam uma pequena parte de um grande número de interrogações que esta tese determina. Espero, com forte motivação, poder contribuir para o esclarecimento de algumas delas no futuro.

Assumo esta parte final na primeira pessoa. Escrever uma tese de doutoramento é um trabalho pessoal e, só assim, poderá corporizar todo o prazer e emoção que sinto agora que cheguei ao fim deste manuscrito, que será sempre um legado institucional. No entanto, procurar, estudar, escolher as metodologias mais adequadas e amadurecer o rigor científico experimental e clínico, traduz um esforço de grupo que esteve sempre presente, quer na elaboração dos diferentes trabalhos que foram sendo publicados, quer na arquitectura e elaboração desta tese. Serem os principais componentes desse grupo os meus orientadores, Doutores José Carlos Areias e Nuno Montenegro, a quem agradeço a ajuda preciosa e indispensável para tornar esta tese uma realidade possível, constitui para mim um renovado prazer e a certeza, também, que este grupo, no futuro, tudo fará para prosseguir a investigação no âmbito da medicina materno-fetal.

Gostaria ainda de prestar homenagem à valiosa e inestimável colaboração activa que me foi prestada pelos seguintes colegas e instituições:

- Doutor Henrique Barros, Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto
- Dra. Otilia Brandão, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de S. João, Porto
- Dr. Ian Huggon, Harris Birthright Centre for Fetal Medicine, King's College, Londres
- Doutor Kypros Nicolaides, Harris Birthright Centre for Fetal Medicine, King's College, Londres

Conclusões

bem como a colaboração pontual mas empenhada dos colegas: Diogo Ayres de Campos, João Bernardes, Ana Rosa Costa, Cláudio Gomes, Victoria Heath, Marina Moucho, Rosete Nogueira, Fátima Santos, Athena Souka, Eugénio Tavares e Pedro Xavier.

Agradeço também as orientações sábias e os conselhos amigos de:

- Doutora Anabelle Azancot, Services d' Explorations Fonctionnelles, Hôpital Robert Debré, Paris
- Doutor Sturla Eik-Nes, National Centre for Fetal Medicine, Trondheim
- Doutor Tjeerd Huisman, Department of Obstetrics and Gynecology, Erasmus University, Roterdão
- Doutor Torvid Kiserud, Department of Obstetrics and Gynecology, Haukeland University Hospital, Bergen
- Doutor Ricardo Laurini, Institute de Pathologie, Lausanne
- Doutor Salvator Levi, Laboratoire d'Ultrasonographie, Département de Gynecologie et Obstétrique, Hôpital Universitaire Brugmann, Bruxelas
- Doutor Luís Pereira Leite, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de S. João, Porto
- Doutor Juriy Wladimiroff, Department of Obstetrics and Gynecology, Erasmus University, Roterdão.

Capítulo 7
Resumo, Summary, Résumé

RESUMO

A utilização do efeito Doppler a nível clínico permitiu o estudo não invasivo das velocidades de fluxo sanguíneo no feto humano em diferentes territórios vasculares. O significado clínico pouco consistente das alterações encontradas a nível arterial e intracardiaco na caracterização do comprometimento fetal, determinaram a procura de outros territórios onde se pudesse, de forma mais fidedigna e clinicamente mais relevante, identificar sinais antecipatórios de deterioração fetal. Um desses territórios - o retorno venoso - com particular destaque para o ducto venoso, foi o objecto do nosso estudo, em condições de normalidade e de patologia fetal, ao longo da gravidez (*capítulo 1*).

Após uma breve resenha histórica sobre aspectos embriológicos, anatómicos e fisiológicos do retorno venoso (*capítulo 2.1.1*), e sobre a evolução da técnica de eco-Doppler no estudo não invasivo da circulação fetal (*capítulo 2.1.2*), efectuámos uma revisão sobre os bioefeitos e a segurança dos ultrassons, com destaque para a abordagem transvaginal e para o seu uso em fases mais precoces da gravidez. Ainda no *capítulo 2*, enfatizámos aspectos embriológicos, anatómicos e fisiológicos do retorno venoso no feto, com particular ênfase para o ducto venoso, uma das três estruturas redistribuidoras do sangue umbilical (*capítulo 2.2*). Neste capítulo fazemos ainda a descrição dos vários determinantes da função cardíaca (pré-carga, pós-carga, contractilidade, frequência cardíaca e diástole ventricular) e das suas particularidades no feto que, em última análise, condicionam as características do retorno venoso fetal (*capítulo 2.3*).

No *capítulo 3* estudámos aspectos anatómicos e fisiológicos do ducto venoso no 1º trimestre da gravidez em condições de normalidade. Realizámos a revisão crítica de aspectos metodológicos adoptados na obtenção de ondas de fluxo reprodutíveis no ducto venoso no 1º trimestre da gravidez. Procedemos ainda ao estudo prospectivo transversal da quantificação dos valores normais das ondas S, D e A e respectivo índice de pulsatilidade no ducto venoso, entre as 10 e 14 semanas de gestação. Detalhámos ainda o trajecto *in vivo* do ducto venoso com recurso a técnicas de Doppler codificado a cores e/ou "Power" Doppler.

A translucência da nuca (TN), provavelmente relacionada com o retorno venoso, é descrita no *capítulo 4*, como expressão fenotípica frequente de cromossomopatias (como as trissomias 21, 18 e 13, e monossomia X) e de cardiopatias,

Capítulo 7

seguramente condicionada por factores fisiológicos e com significado epidemiológico. Como consequência, esta entidade tem sido utilizada como um método de rastreio fiável e sensível na população obstétrica de baixo e alto risco. No entanto, apesar de se reconhecerem factores mecânicos e hemodinâmicos como contributos etiopatogénicos para o estabelecimento de TN aumentada nestes fetos, a fisiopatologia continua por esclarecer. Adoptámos, assim, pela primeira vez a TN aumentada como um modelo "experimental" humano para testar a existência *in vivo* de falência cardíaca, pretendendo confirmá-la como a hipótese etiopatogénica mais provável para explicar esta entidade (*capítulo 4.1*).

A presente investigação do padrão da onda de fluxo obtido por fluxometria Doppler no ducto venoso, entre as 10-14 semanas, mostrou que, na maioria dos fetos com TN aumentada, a existência de velocidade diminuída ou invertida durante a contracção auricular ("onda" A), estava associada com cromossomopatias (*capítulo 4.2*) e/ou cardiopatias (*capítulo 4.3*). Como resultado de ambos os trabalhos pensamos poder propor a avaliação do fluxo no ducto venoso como um teste de rastreio de 2ª linha, com a consequente redução do número de falsos positivos e da taxa de testes invasivos diagnósticos derivados do uso exclusivo da TN. Poderá ainda vir a ser utilizado como um exame que permita seleccionar eficazmente as grávidas a beneficiar de uma primeira ecocardiografia no início do 2º trimestre.

Com carácter mais preliminar, no *capítulo 4.4*, são apresentados os resultados relativos às gravidezes gemelares monocoriónicas avaliadas entre as 10-14 semanas, como modelo "experimental" humano para investigar um quadro de disfunção cardíaca instalado em ambos os fetos no final do 1º trimestre da gravidez. Com base no conceito de desequilíbrio hemodinâmico de estabelecimento precoce como explicação para o síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), avaliámos o contributo do estudo conjunto da TN e do fluxo no ducto venoso em ambos os fetos, entre as 10-14 semanas, no rastreio antecipado de STFF. O nosso trabalho demonstrou uma maior prevalência de fluxo anormal no ducto venoso durante a contracção auricular nos gémeos monocoriónicos que vieram a desenvolver STFF, como evidência de disfunção cardíaca transitória de expressão mais tardia, nomeadamente no receptor.

No *capítulo 5.1* descrevemos os resultados de um estudo longitudinal, com carácter preliminar, sobre a avaliação da função ventricular num modelo de pós-carga aumentada (fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical) (fluxo ARED). Pretendemos nesta investigação estabelecer a importância da avaliação do retorno venoso na caracterização sequencial de eventos relacionados com a deterioração hemodinâmica do feto em insuficiência cardíaca. Como consequência, pensamos poder propor que o estudo do território venoso, principalmente do fluxo

Resumo, Summary, Resumé

no ducto venoso, poderá permitir situar o período de transição entre a adaptação e a descompensação hemodinâmicas em situações de hipóxia intra-uterina sustentada, possibilitando a categorização do compromisso fetal antes da ocorrência de danos irreversíveis no feto. No *capítulo 5.2* estudámos o substrato histológico a nível placentário das alterações associadas com hipóxia crónica em casos de fluxo ARED, no sentido de individualizar uma explicação fisiopatológica que melhor esclareça a sequência de eventos hemodinâmicos nesta situação. A existência de enfarte placentário e de depósitos perivilositários de fibrina foram os dois achados com significado estatístico. No *capítulo 5.3* fizemos um estudo sobre as consequências a longo prazo (máximo de 5 anos) de situações de hipóxia crónica (fluxo ARED), tendo-se verificado maior probabilidade de disfunção neurológica nestas crianças quando se verificou evolução de fluxo ausente para invertido na artéria umbilical.

Finalmente, no *capítulo 6* sumariámos as conclusões da nossa investigação sobre a importância do retorno venoso, e principalmente do ducto venoso, ao longo da gravidez.

Capítulo 7

SUMMARY

The introduction of the Doppler effect into clinical practice enabled the noninvasive study of blood flow velocities in the human fetus in various vascular territories. However, the inconsistency of information yielded by arterial and intracardiac flows in characterizing fetal distress moved the scope of investigation towards unexplored fields. Thus, venous return, with particular emphasis in the evaluation of the ductus venosus blood flow under normal and pathological conditions, was the aim of this study (*chapter 1*).

Following a brief historical revision on the embryological, anatomical and physiological aspects of venous return (*chapter 2.1.1*) and on the evolution of the Doppler technique (*chapter 2.1.2*), a point is made on the bioeffects and safety of ultrasound use, focusing on the early phases of pregnancy and implications of the transvaginal approach. In the same chapter, the embryological, anatomical and physiological aspects of venous return, with emphasis on the ductus venosus, are presented. The influence of the various determinants of cardiac function on the venous territory (preload, afterload, contractility, heart rate and ventricular diastole) and its peculiarities in the fetus are discussed (*chapter 2.3*).

In *chapter 3* anatomical and physiological aspects of the ductus venosus in normal conditions, during the first trimester of pregnancy, are described. A critical review of methodological aspects essential to obtain reproducible blood flow waveforms in the ductus venosus is presented. Additionally a prospective cross-sectional study was performed to quantify the normal S, D and A wave and pulsatility index values in the ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation. Using colour and/or Power Doppler the course of the ductus venosus during the first trimester of pregnancy was detailed *in vivo*.

Nuchal translucency thickness (NT), probably related to venous return alterations, is described in *chapter 4* as a common phenotypic expression of chromosomal abnormalities (trisomies 21, 18 and 13, and monosomy X) and cardiac defects, dependent on physiological factors and having an epidemiological expression. Consequently, this entity is being increasingly used as a reliable and sensitive screening method in low and high risk obstetrical populations. However, although mechanical and hemodynamic factors are recognised as etiopathogenic contributors to increased NT, the physiopathological mechanisms remain poorly understood. Therefore, we adopted, for the first time, increased NT as an experimental human model to test *in vivo* the existence of cardiac failure and to clarify the contribution of cardiac dysfunction to the occurrence of this entity (*chapter 4.1*).

The recording of ductus venosus blood flow between 10-14 weeks in fetuses with increased NT showed that, whenever velocity during atrial contraction was decreased or reversed, the prevalence of chromosomal abnormalities (*chapter 4.2*) and/or cardiac defects (*chapter 4.3*) was significantly increased. As a result, we suggest that evaluation of ductal flow during this period should be adopted as a second level screening test to reduce false positive and invasive test rates derived from the exclusive use of NT measurement. This test could also contribute to select those women who should be referred to a first specialised echocardiography early in the second trimester of pregnancy.

In *chapter 4.4* we present the preliminary results of a study involving monochorionic twin pregnancies, used as an "experimental" model to investigate the presence of cardiac dysfunction in both fetuses. Considering the existence of an early hemodynamic imbalance between fetuses, as a possible explanation to the twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), the role of both NT and ductal flow between 10-14 weeks as a screening method for this syndrome was evaluated. A higher prevalence of abnormal ductus venosus flow during atrial contraction, as an early evidence of cardiac dysfunction with a later expression, was demonstrated in twins who eventually developed TTTS, namely in the recipient.

In *chapter 5.1* the results of a longitudinal study aimed at evaluating ventricular function in a model of increased afterload (absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery) (ARED flow) are presented. The importance of venous return in characterization of the sequence of hemodynamic events in the fetus with a failing heart was assessed. The study of blood flow, particularly of the ductus venosus, makes it possible to determine quite accurately the turning point between adaptation and decompensation in situations of intrauterine sustained chronic hypoxia, before irreversible damage is inflicted to the fetus. In *chapter 5.2* the histologic alterations in the placenta related to chronic hypoxia (ARED flow) are evaluated, in order to define the physiopathologic basis for the sequence of hemodynamic events occurring within this situation. Placental infarct and perivillous deposits of fibrin were the sole findings to have statistical significance. In *chapter 5.3* the results of a longterm evaluation (maximum 5 years) of those fetuses that endured chronic hypoxia *in utero* (ARED flow) are presented. The worst neurological prognosis was detected among those infants who evolved from an absent to a reversed end-diastolic umbilical artery flow.

In *chapter 6* the final conclusions of this work are discriminated, reinforcing the importance of venous return evaluation, and specially of Doppler flowmetry in the ductus venosus, as a useful second level method for screening cardiac dysfunction throughout pregnancy.

Capitulo 7

RÉSUMÉ

L'utilisation de l'écho Doppler à niveau clinique a permis l'étude non invasif des vitesses du flux sanguin dans le fœtus humain en différents territoires vasculaires. La signification clinique peu consistante des altérations à niveau artériel et intra-cardiaque dans la caractérisation du compromis fœtal, a déterminé la recherche d'autres territoires où il se pourrait, de façon plus sûre et cliniquement plus marquante, identifier des signes avertisseurs de détérioration fœtale. Un de ces territoires, le retour veineux, et particulièrement le canal d'Arantius, fut l'objet de notre étude en condition de normalité et de pathologie fœtal, au long de la grossesse (*chapitre 1*).

Après une brève description historique des aspects embryologiques, anatomiques et physiologiques du retour veineux (*chapitre 2.1.1*) et de l'évolution de la technique de l'écho Doppler dans l'étude non invasive de la circulation fœtale (*chapitre 2.1.2*), nous avons effectué une révision des effets biologiques et de la sûreté des ultrasons, nommément par voie transvaginale, et de son utilisation dans les phases plus précoces de la grossesse. En plus au *chapitre 2*, nous remarquons des aspects embryologiques, anatomiques et physiologiques du retour veineux dans le fœtus, avec une attention particulière pour le canal d'Arantius, une des trois structures qui distribuent le sang ombilical. Dans ce chapitre nous faisons aussi la description des diverses propriétés de la fonction cardiaque (pré-charge, pos-charge, contractilité, fréquence cardiaque et diastole ventriculaire) et ses particularités dans le fœtus qui, conditionnent les caractéristiques du retour veineux fœtal (*chapitre 2.3*).

Dans le *chapitre 3* nous avons étudié les aspects anatomiques et physiologiques du canal d'Arantius dans le 1^{er} trimestre de la grossesse en conditions de normalité. Nous avons réalisé la révision critique des aspects méthodologiques afin d'obtenir des ondes de flux reproductibles dans le canal d'Arantius. Nous avons aussi procédé à l'étude prospective transversale des valeurs normales des ondes S, D et A, et du respectif index de pulsatilité, dans le canal d'Arantius entre les 10 et 14 semaines de grossesse. Nous avons détaillé aussi le trajet *in vivo* du canal d'Arantius appuyés sur les techniques de Doppler codifié en couleurs et "Power" Doppler.

La clarté ("translucency") nucale (CN) augmentée, probablement en rapport avec des altérations du retour veineux, est présentée dans le *chapitre 4*, comme expression phénotypique fréquente d'anomalie chromosomique (comme les trissomies 21, 18 et 13, et monossomie X) et cardiaques, sûrement conditionnée par des facteurs physiologiques (caractéristiques de cette période) et avec signification épidémiologique. En conséquence cette entité est utilisée de plus en plus comme une méthode de dépistage valable et sensible dans la population obstétrique à bas

et haut risque. Cependant, malgré qu'on reconnaisse des facteurs mécaniques et hémodynamiques comme contributions étiopathogéniques pour l'expression de CN augmentée dans ces fœtus, la physiopathologie continue sans s' éclaircir. Nous avons adopté, ainsi, pour la première fois, la CN augmentée comme un modèle "expérimental" humain pour tester l'existence *in vivo* de défaillance cardiaque, et nous avons prétendu le confirmer comme l'hypothèse étiopathogénique plus probable pour expliquer cette entité (*chapitre 4.1*).

L'investigation du patron de flux obtenu par fluxométrie Doppler dans le canal d'Arantius, entre les 10-14 semaines, a montré que, dans la majorité des fœtus avec CN augmentée, l'existence de vitesse diminuée ou inversée pendant la contraction auriculaire ("onde" A) étaient associé à des anomalies chromosomiques (*chapitre 4.2*) et/ou cardiaques (*chapitre 4.3*).

Comme résultat de l'un et de l'autre de ces travaux, nous pensons pouvoir proposer l'évaluation du flux sanguin dans le canal d'Arantius comme un test de dépistage de 2^{ème} ligne, avec la conséquente réduction du nombre de faux positifs et du pourcentage de tests invasifs diagnostiques dérivés de l'application exclusive de la CN. Il pourra également parvenir à être utilisé comme examen qui permettrait de sélectionner avec efficacité les femmes enceintes à bénéficier d'une première échocardiographie dès le début du 2^{ème} trimestre.

Avec vue plus préliminaire dans le *chapitre 4.4*, on présente les résultats relatifs aux grossesses gemelaires monocorioniques évaluées entre les 10-14 semaines, comme modèle "expérimental" humain pour rechercher un cadre de dérangement cardiaque pour l'un ou l'autre fœtus, dans le final du 1^{er} trimestre de grossesse. Basés sur le concept de déséquilibre hémodynamique de manifestation précoce comme explication pour le syndrome de transfusion fœto-fœtal (STFF), nous avons évalué l'importance de l'étude combiné de la CN et du flux sanguin du canal d'Arantius dans les deux fœtus entre les 10-14 semaines pour le dépistage anticipé du STFF. Notre travail a démontré l'avantage de trouver un flux sanguin anormal dans le canal d'Arantius pendant la contraction auriculaire chez ces jumeaux monocorioniques qui ont fini par développer le STFF, comme évidence de défaillance cardiaque transitoire, particulièrement chez le récipient.

Dans le *chapitre 5.1* nous décrivons les résultats d'une étude longitudinale, à caractère préliminaire, sur l'évaluation de la fonction ventriculaire dans un modèle de pos-charge augmentée (flux télé-diastolique absent ou inversé dans l'artère ombilical) (flux ARED). Le but de notre recherche a été d'établir l'importance de l'évaluation du retour veineux dans la caractérisation de la séquence des signes en rapport avec la détérioration hémodynamique du fœtus en insuffisance cardiaque.

Capitulo 7

En conséquence nous pensons pouvoir proposer l'étude du territoire veineux, principalement du flux sanguin dans le canal d'Arantius, comme ressource pour situer la période de transition entre l'adaptation et la décompensation hémodynamique en situations d'hypoxie intra-utérine persistante. Ainsi, on pourra déterminer plus sûrement le degré du compromis fœtal avant qu'apparaissent des lésions irréversibles chez le fœtus.

Dans le *chapitre 5.2* nous avons étudié les caractéristiques histologiques à niveau placentaire des altérations associées à l'hypoxie chronique en cas de flux ARED, dans le sens de reconnaître une explication physiopathologique qui illustre mieux la séquence d'événements hémodynamiques dans cette situation. L'existence d'infarctus placentaire et de dépôts périvillositaires de fibrine ont été les deux donnés à signification statistique.

Dans le *chapitre 5.3* nous avons étudié les conséquences à long terme (maximum de 5 ans) de situations d'hypoxie chronique (flux ARED). Il a été constaté une plus grande probabilité d'altération neurologique chez ces enfants où il a été observé une évolution de flux diastolique absent vers un flux inversé dans l'artère ombilicale.

Finalement, dans le *chapitre 6* on détaille les conclusions de cette recherche sur l'importance de l'étude du retour veineux, et particulièrement du flux sanguin dans le canal d'Arantius, comme méthode de dépistage de 2^{ème} ligne de défaillance cardiaque chez le fœtus pendant la grossesse.