

Abordagem Ecocardiográfica da Função Diastólica Fetal: Novos Conceitos

Paulo Zielinsky, Cora Firpo

Instituição:

Unidade de Cardiologia Fetal do IC/FUC

Correspondência:

Dr. Paulo Zielinsky

Av. Princesa Isabel, 395

Porto Alegre – RS

CEP 90620-001

Tel: (51) 3230-3636 – Fax: (51) 3230-3637

e-mail: zielinsky@cardiol.br

Descritores:

Ecocardiografia fetal, função diastólica fetal, diagnóstico pré-natal, mobilidade do septum primum, fluxo venoso pulmonar fetal, ducto venoso.

INTRODUÇÃO

Na vida fetal, observam-se quatro grandes comunicações entre a circulação sistêmica e a circulação pulmonar: o forame oval, o canal arterial, o ducto venoso e a placenta. O sangue saturado da veia umbilical alcança o coração através de um fluxo trifásico de alta velocidade no ducto venoso, que atinge diretamente o coração esquerdo através do forame oval, distendendo o *septum primum* em direção à cavidade atrial esquerda durante a diástole. O fluxo de baixo volume das veias pulmonares para o átrio esquerdo ocorre ao longo de todo o ciclo cardíaco, com um pico

sistólico, um pico diastólico e um fluxo pré-sistólico durante a contração atrial.

O débito cardíaco depende da capacidade do coração de se contrair para ejetar sangue a cada sístole e da sua capacidade de relaxar para se encher a cada diástole. A função diastólica é a capacidade do miocárdio ventricular de relaxar após a ejeção e permitir a entrada de sangue. O papel da disfunção sistólica no aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca é reconhecido e estudado desde longa data, pois historicamente sempre foi mais valorizada a função sistólica do coração como bomba. Somente nas últimas décadas a função diastólica começou a ser estudada de forma mais pertinente e sistemática, demonstrando-se que alterações funcionais nesta fase do ciclo cardíaco contribuem de forma importante para o aparecimento de sintomas em pacientes com diferentes tipos de cardiopatias. Em muitos casos as alterações diastólicas precedem as alterações sistólicas, com evidentes implicações clínicas no tratamento precoce destes pacientes. No entanto, a exata contribuição da disfunção diastólica na morbidade e mortalidade de muitas patologias não foi ainda determinada e não dispomos até o presente momento de um método que avalie de forma abrangente e precisa a função diastólica. A *Doppler-ecocardiografia*, estudando as velocidades de fluxo em diferentes níveis, oferece uma

alternativa não invasiva de grande utilidade para avaliação do desempenho ventricular diastólico.

FISIOLOGIA DA DIÁSTOLE

A diástole constitui-se de uma seqüência de eventos complexos e inter-relacionados em que vários fatores contribuem. Na tentativa de melhor compreender a função diastólica, cada um dos elementos que contribuem para o enchimento ventricular deve ser analisado. O termo "diastologia" tem sido utilizado para designar o estudo do relaxamento ventricular e da dinâmica de enchimento dos ventrículos de forma integrada à prática clínica¹.

Do ponto de vista clínico, a diástole compreende o período de tempo entre o fechamento das valvas semilunares e o fechamento das valvas atrioventriculares. Tradicionalmente, o período diastólico tem sido dividido em quatro fases¹:

1. Relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento da valva semilunar e a abertura da valva atrioventricular. Nesta fase não há entrada de fluxo e o volume ventricular permanece inalterado.
2. Fase de enchimento rápido: com a abertura da valva atrioventricular inicia-se o enchimento ventricular; a velocidade do fluxo atrioventricular apresenta uma aceleração precoce até atingir um pico. A velocidade do fluxo nesta fase está relacionada diretamente ao processo de relaxamento ventricular.
3. Fase de enchimento lento: quando o ventrículo atinge determinado volume e pressão, a velocidade do fluxo começa a diminuir. A quantificação dessa diminuição de velocidade de enchimento é estabelecida pelo chamado tempo de desaceleração. A complacência ventricular é o grande determinante da velocidade do fluxo nesta fase. Esta etapa de enchimento lento que ocorre na porção média da diástole é denominada diástase.
4. Contração atrial: no final da diástole, a contração atrial é responsável pelo enchimento ventricular tardio. Em condições normais, 20-25% do fluxo atrioventricular ocorre nessa fase.

Alguns conceitos básicos devem ser revisados e o significado de algumas expressões específicas, muito utilizadas quando se estuda a função diastólica, deve ser definido^{2,3}.

Relaxamento é o processo através do qual as fibras miocárdicas retornam às suas condições pré-contráteis de força e comprimento. Trata-se de um processo ativo, com alto consumo de energia. Durante esse processo, os íons de cálcio são removidos do citoplasma contra um gradiente de concentração, permitindo a dissociação do complexo contrátil.

O relaxamento determina o grau de diminuição da pressão intraventricular durante o período de relaxamento isovolumétrico. A quantificação deste relaxamento com volume ventricular constante é estimada pela constante de tempo de relaxamento ("tau"). Quando o relaxamento ventricular está reduzido, a constante de tempo de relaxamento está prolongada. Em condições normais, o relaxamento se conclui no fim da fase de enchimento rápido.

Complacência é uma função passiva do ventrículo que indica distensibilidade durante o enchimento. É determinada pela razão entre as alterações de volume e as alterações de pressão que ocorrem durante a fase de enchimento lento (dV/dP). Chama-se complacência ventricular à propriedade que o ventrículo possui de apresentar uma determinada alteração de pressão para um determinado aumento de volume durante o enchimento ventricular. Diz-se que a complacência está reduzida quando há um aumento de pressão acima do normal para determinado volume de enchimento. Em função dessa propriedade miocárdica, em condições normais, ocorrem variações significativas no volume ventricular, com pequenas modificações na pressão²⁻⁵.

Complacência é o inverso de rigidez ventricular. A rigidez ventricular é determinada pela razão entre a variação de pressão intraventricular e a variação de volume (dP/dV).

Rigidez miocárdica define uma propriedade intrínseca do miocárdio. Significa a resistência que o músculo cardíaco oferece a se distender,

quando submetido a determinadas forças. A rigidez ventricular é função da rigidez miocárdica, da espessura da parede ventricular e da geometria do ventrículo²⁻⁵.

Após a contração ventricular, quando o volume ventricular diminui além do seu equilíbrio elástico, ocorre o recuo elástico, ao qual é atribuído o efeito da sucção diastólica. Através do mecanismo de sucção diastólica é possível explicar porque a pressão no ventrículo esquerdo continua a cair após a abertura da valva mitral, quando o volume ventricular esquerdo começa a aumentar. Nesse momento ocorre a mínima pressão diastólica, que pode inclusive ser negativa (pressão diastólica inicial ou Pd1).

O enchimento das artérias coronárias durante a diástole altera o volume da rede coronariana, podendo afetar assim as propriedades diastólicas, através do chamado efeito coronariano erétil.

No esforço de compreender os complexos fenômenos que ocorrem durante a diástole, vários modelos matemáticos foram criados e complexas fórmulas foram desenvolvidas para estudar as chamadas propriedades viscoelásticas do miocárdio²⁻⁵.

FUNÇÃO DIASTÓLICA NO FETO

O estudo *Doppler*-ecocardiográfico da circulação fetal e placentária contribuiu de forma significativa para uma maior compreensão da fisiologia materno-fetal.

O registro dos fluxos intracardíacos do feto e a interpretação dos achados obtidos apresentam características e dificuldades adicionais inerentes à condição fetal.

Estudos que validaram a utilização da *Doppler*-ecocardiografia para avaliação da função diastólica empregaram, fundamentalmente, o registro do *Doppler* da valva mitral⁶⁻⁸. Durante a vida intra-uterina as circulações sistêmica e pulmonar funcionam em paralelo. Avaliar a função diastólica do coração do feto implica em estudar fluxo mitral e fluxo tricúspide⁹⁻²⁰.

O registro dos fluxos de via de entrada, no feto, mostra uma onda monofásica no início da

gestação. A partir da 10^a semana já é possível identificar a onda E e a onda A. O perfil de enchimento diastólico através das valvas atrio-ventriculares evidencia uma velocidade diastólica mais elevada na fase de contração atrial (onda A) do que no início da diástole (onda E). O comportamento da onda E e da onda A ao longo da gestação é variável nas diferentes séries estudadas, mas a relação E/A mantém-se menor do que 1 durante toda a vida fetal^{9-10,12-15,20}.

A característica onda A dominante tem sido identificada com alterações diastólicas observadas após o nascimento, que apresentam esse padrão de enchimento por diminuição da complacência ventricular. O coração fetal seria mais rígido e menos complacente devido ao maior conteúdo de colágeno. No entanto, variações observadas na velocidade da onda E ao longo da gestação, sugerem que modificações no relaxamento e alterações no volume sejam as principais responsáveis pelo perfil do fluxo atrioventricular no período intra-uterino^{9,12,15,20}. Estudos recentes discutem o papel da rigidez ventricular e do recuo elástico no desenvolvimento da função diastólica do coração do feto, mas os mecanismos envolvidos no processo permanecem obscuros.

A interpretação dos achados *Doppler*-ecocardiográficos é particularmente complexa no feto, pois estes dados não podem ser correlacionados com medidas de pressão e volume obtidas simultaneamente.

Apesar das limitações de um método não invasivo e das dificuldades técnicas próprias à condição intra-uterina, os índices que utilizam a análise dos fluxos atrioventriculares, para avaliar a função diastólica através da *Doppler*-ecocardiografia, têm sido empregados para estudar o enchimento ventricular em fetos com potenciais alterações da fisiologia cardiovascular¹⁶⁻¹⁹.

A circulação fetal tem características únicas, que tornam insuficientes os métodos tradicionais de avaliação da diástole ventricular utilizados na vida pós-natal, em qualquer idade.

A função diastólica dos dois ventrículos é absolutamente interdependente, sendo o grande elo em comum o forame oval¹². São elementos

fundamentais para a função diastólica do ventrículo esquerdo: o retorno venoso pela veia cava inferior, já que 1/3 do fluxo neste vaso, correspondentes à coluna de sangue mais oxigenado que vem do ducto venoso, atinge as cavidades esquerdas através do forame oval; o tamanho do forame oval; o fluxo venoso pulmonar, que é muito menor do que na vida pós-natal, devido à grande resistência vascular pulmonar, mas que pode chegar a 20% do débito cardíaco; e a função diastólica do ventrículo direito, já que qualquer interferência no enchimento ventricular direito irá refletir-se numa maior pré-carga para o ventrículo esquerdo. Por outro lado, os componentes importantes da função diastólica do ventrículo direito são: o fluxo da porção cefálica do feto, através da veia cava superior; o fluxo da veia cava inferior que não foi direcionado para o forame oval; o tamanho do forame oval; e, de forma muito significativa, a função diastólica ventricular esquerda, pois qualquer situação que interfira no enchimento do ventrículo esquerdo ou que aumente a pressão atrial esquerda, diminuirá o fluxo interatrial pelo forame oval¹². O estudo *Doppler*-fluxométrico da função diastólica do ventrículo direito, desta maneira, pode ser realizado de forma muito mais fácil e acurada do que utilizando a análise do fluxo transtricuspidéu, através da avaliação das curvas de fluxo pelas veias umbilical¹⁹, cava inferior²¹⁻²⁶, hepáticas e, especialmente, pelo ducto venoso²⁷. A literatura obstétrica tem sido rica em publicações sobre o comportamento *Doppler*-fluxométrico do sistema venoso fetal, mas muito pouco esta metodologia tem sido descrita na avaliação de situações patológicas da circulação fetal de causa cardiológica. Parece lógico sugerir que a avaliação dos fluxos venosos seja de amplo domínio do cardiologista pediátrico, de forma a incluir esta abordagem na rotina do exame ecocardiográfico fetal. Um grande número de situações estritamente cardiológicas poderá ser melhor equacionado, tanto do ponto de vista propedêutico como de manejo pré e pós-natal imediato, se a função

diastólica do ventrículo direito estiver adequadamente estabelecida pela análise dos fluxos venosos. Assim, o aparecimento de pulsações venosas umbilicais, o aumento do fluxo reverso pré-sistólico (onda "A") na veia cava inferior ou nas veias hepáticas, ultrapassando 15% do componente sistólico (índice de pré-carga) ou a diminuição ou reversão do fluxo pré-sistólico no ducto venoso constituem-se em evidências de disfunção diastólica do ventrículo direito e conseqüente comprometimento hemodinâmico fetal significativo²²⁻²⁷. Têm sido observadas alterações da função diastólica do ventrículo direito, pela análise do comportamento das curvas do fluxo venoso, em diversas situações clínicas, como compressão extracardíaca, bloqueio atrio-ventricular total, taquiarritmia supraventricular, cardiopatias estruturais com alterações do enchimento ventricular e muitas outras.

No que se refere à avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, existem também métodos alternativos, que estão sendo objeto de investigação recente pelo nosso grupo. Ao reconhecer que o forame oval é a mais importante porta de comunicação entre a circulação esquerda e a direita, e de que a mobilidade da membrana que o guarda (o *septum primum*) pode refletir modificações relacionadas com a pressão atrial esquerda, sugerimos que alterações na complacência e/ou no relaxamento do ventrículo esquerdo, ao se refletirem na pressão atrial esquerda, devem interferir nesta mobilidade. Assim, levantamos a hipótese de que situações que facilitem o enchimento ventricular esquerdo (maior complacência e/ou relaxamento) devem aumentar o deslocamento linear do *septum primum* na diástole, por menor pressão atrial esquerda e de que, analogamente, situações que dificultem o enchimento ventricular esquerdo (menor complacência e/ou relaxamento) devem diminuir este deslocamento, por maior pressão atrial esquerda. Para testar estas hipóteses, foram delineados dois modelos com características funcionais distintas: a respiração fetal, cujo reflexo na melhora da função diastólica ventricular esquerda por aumento do enchimento

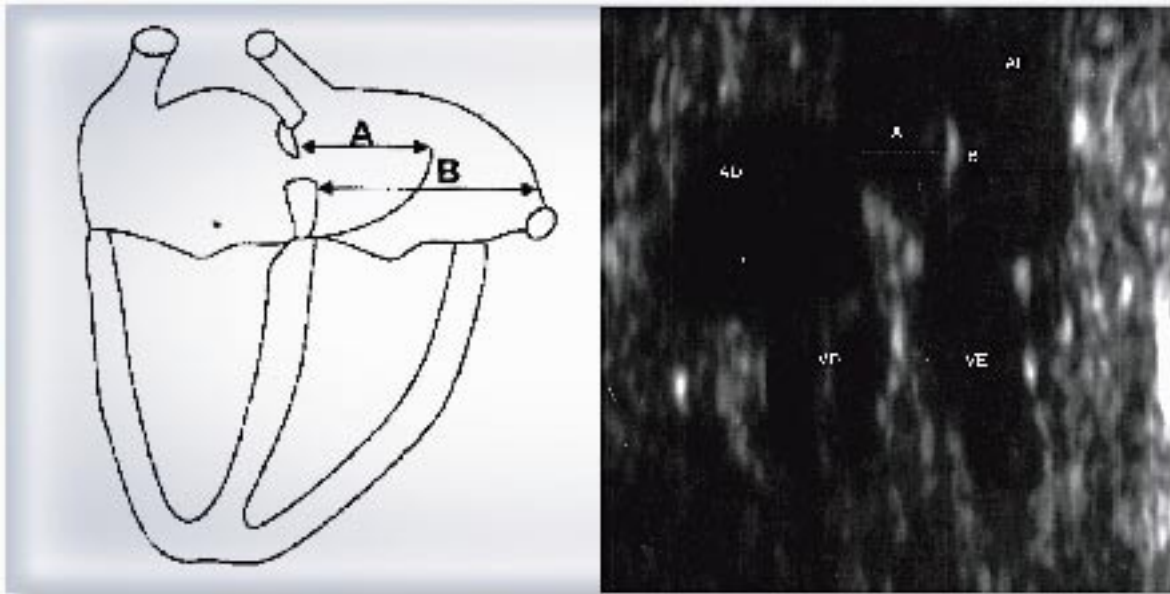


Figura 1: Diagrama mostrando que o índice de excursão do septum primum é obtido pela razão A/B, onde A é a máxima excursão da valva do forame oval, em um corte de quatro-câmaras, e B o máximo diâmetro atrial esquerdo.

ventricular já havia sido demonstrada, analisando curvas de fluxo transmitral²⁸, foi utilizada como modelo fisiológico de aumento da complacência e do relaxamento ventriculares, enquanto que a hipertrofia miocárdica septal em fetos de mães diabéticas foi escolhida como modelo de diminuição da complacência e do relaxamento ventriculares esquerdos. Esta entidade patológica tem sido objeto de linha de pesquisa desenvolvida por nosso grupo²⁹⁻³⁹. Para a quantificação do deslocamento linear do *septum primum*, foi utilizado um “índice de excursão”, obtido pela razão entre a deslocamento linear máximo do *septum primum* ao final da diástole e o máximo diâmetro atrial esquerdo, ao ecocardiograma fetal bidimensional, em um corte de quatro-câmaras³⁵ (Figura 1). No primeiro trabalho, 28 fetos normais foram examinados em apnéia e durante movimentos respiratórios, medindo-se o índice de excursão do *septum primum* nos dois momentos. O índice de excursão médio em apnéia foi de $0,39 \pm 0,05$ (0,20 – 0,44) e durante os movimentos respiratórios foi de $0,57 \pm 0,07$

(0,47-0,62), sendo esta diferença significativa ($p < 0,001$). A conclusão deste estudo foi de que a excursão do *septum primum* é maior durante a respiração do que em apnéia, confirmando a hipótese conceitual³⁶ (Figura 2). O segundo projeto avaliou o índice de excursão do *septum primum* em 3 grupos de fetos, após 32 semanas de gestação: 10 fetos de mães diabéticas com hipertrofia septal, 8 fetos de mães diabéticas sem hipertrofia miocárdica e 8 fetos normais, de mães sem alterações glicêmicas. Observou-se

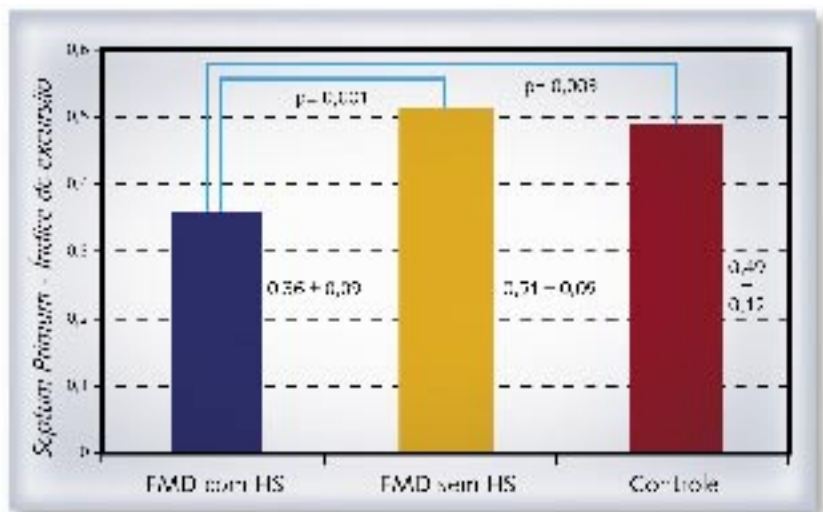


Figura 2: Comparação do índice de excursão do septum primum em fetos de mães diabéticas com e sem hipertrofia septal e no grupo controle normal. FMD= fetos de mães diabéticas; HS= hipertrofia septal.

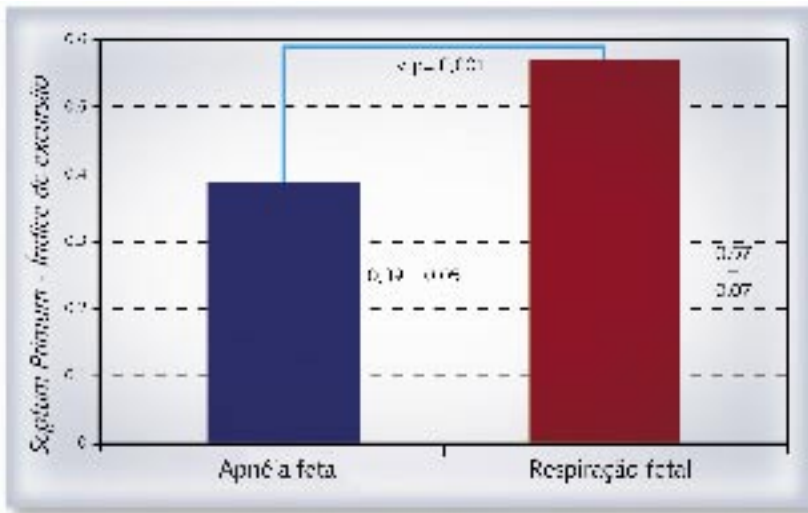


Figura 3: Média do índice de excursão do septum primum durante apnéia fetal e durante a respiração fetal.

que os fetos de mães diabéticas com hipertrofia miocárdica tinham índice de excursão significativamente menor ($0,36 \pm 0,09$) do que os do grupo de mães diabéticas sem hipertrofia miocárdica ($0,51 \pm 0,09$, $p=0,001$) e os fetos normais ($0,49 \pm 0,12$, $p=0,003$); além disso, foi demonstrada correlação inversa significativa ($r=0,7$, $p=0,04$) entre a espessura septal e o índice de excursão do *septum primum*. Estes achados também confirmaram a hipótese de que a excursão da valva da fossa oval está diminuída num modelo em que existe comprometimento do enchimento ventricular esquerdo^{37,38} (Figura 3). Foi estudada, também, a correlação entre o índice de excursão do *septum primum* e o diâmetro do forame oval. Para isso, 102 fetos normais de mães sem doenças sistêmicas, de 20 a 38 semanas foram avaliados por ecocardiografia pré-natal. Nesta série, não foi demonstrada correlação entre esses dois parâmetros ($r= -0,03$), o que permitiu a conclusão de que a excursão da valva do forame oval independe do grau de abertura do mesmo³⁹ (Figura 4). Diante desses dados, pode-se sugerir que a avaliação da excursão do *septum primum* poderia ser utilizada como um parâmetro adicional de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo.

Estudos realizados em adultos já demonstraram que a dinâmica atrial esquerda está relacionada à complacência do ventrículo esquerdo, especial-

mente em pacientes com miocardiopatia hipertrófica⁴⁰. Testamos a hipótese de que fetos de mães diabéticas apresentam fração de encurtamento atrial esquerdo menor do que fetos de mães não diabéticas. Assim, até o momento da redação deste artigo, foram avaliados 14 fetos de mães diabéticas e 26 fetos normais de mães sem doença sistêmica, com idades gestacionais sem diferença estatística, obtendo-se a fração de encurtamento atrial pela razão diâmetro telessistólico - diâmetro pré-sistólico/diâmetro

telessistólico, ao modo M (Figura 5). A fração de encurtamento global do átrio esquerdo média no grupo de fetos de mães diabéticas foi de $0,40 \pm 0,11$, enquanto que a do grupo controle foi de $0,51 \pm 0,09$ ($p = 0,011$), confirmando a hipótese conceitual. O encurtamento atrial esquerdo seria dependente da pré-carga do ventrículo esquerdo e proporcional à sua complacência, provavelmente como consequência do aumento da massa miocárdica e da hipertrofia miocárdica prevalente nos fetos de mães diabéticas³⁹.

O estudo *Doppler*-ecocardiográfico do fluxo nas veias pulmonares tem sido utilizado, em adultos e crianças, para a avaliação da função diastólica⁴¹⁻⁴⁷. A utilidade do índice de pulsatilidade da veia pulmonar, como parâmetro de avaliação da função diastólica durante a vida fetal, ainda não foi relatada. Por essa razão, avaliamos o comportamento do fluxo na veia pulmonar em um grupo de 14 fetos de mães diabéticas e em outro de 26 fetos controles normais, sem diabetes materno, para testar a hipótese de que o índice de pulsatilidade da veia pulmonar nos fetos de mães diabéticas é maior do que nos controles, com base na idéia de que um ventrículo esquerdo menos complacente aumentaria a "impedância" ao fluxo pré-sistólico na veia pulmonar, correspondente à fase de contração atrial, e consequentemente aumentaria o índice de pulsatilidade nesse vaso. Para a obtenção do índice de

pulsatilidade, a amostra-volume do Doppler pulsado foi colocada na veia pulmonar superior direita, o mais próximo possível da sua junção com o átrio esquerdo e calculada a razão: velocidade sistólica - velocidade pré-sistólica / velocidade média (Figura 6). As idades gestacionais não eram significativamente diferentes nos dois grupos. O índice de pulsatilidade médio da veia pulmonar no grupo de fetos de mães diabéticas foi de $1,83 \pm 0,21$ e no grupo controle $1,02 \pm 0,31$ ($p= 0,02$). Concluiu-se que o índice de pulsatilidade da veia pulmonar é maior em fetos de mães diabéticas do que em fetos de mães normais, conforme a hipótese levantada³⁹. Esse parâmetro tem potencial para ser utilizado na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, por ser de fácil obtenção e independente da angulação do feixe ultra-sônico.

O fluxo no ducto venoso, como já previamente comentado, tem papel central na circulação venosa fetal, e também depende da função diastólica do ventrículo esquerdo, já que reflete a interferência da complacência ventricular esquerda na velocidade do fluxo que chega às cavidades esquerdas através do forame oval, impulsionado pelo ducto venoso^{27,48}. Com base nesse raciocínio, testamos a hipótese de que fetos de mães diabéticas, com hipertrofia miocárdica e

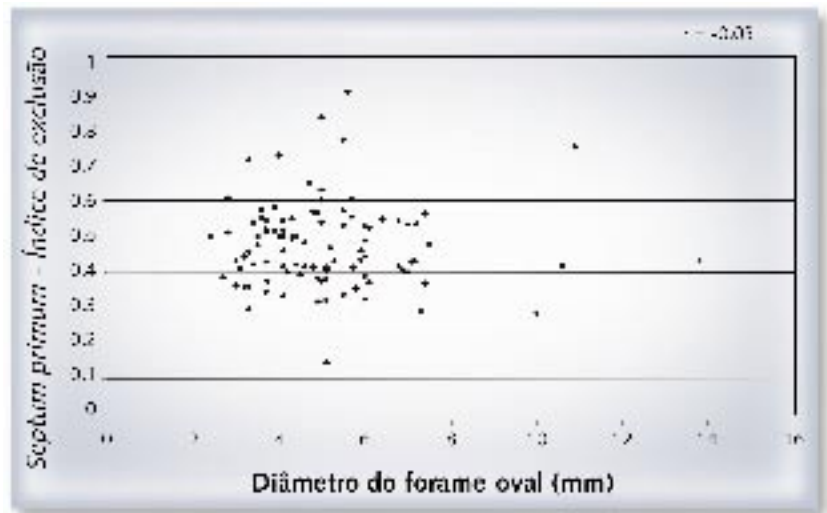


Figura 4: Curva de correlação entre o índice de excursão do septum primum e o diâmetro do forame oval em 102 fetos normais.

aumento da massa ventricular prevalentes, teriam índice de pulsatilidade no ducto venoso maior do que fetos controles de mães normais. O índice de pulsatilidade do ducto venoso, obtido pela razão: velocidade sistólica - velocidade pré-sistólica / velocidade média (Figura 7), foi quantificado em 40 fetos, sendo 14 fetos de mães diabéticas e 26 fetos normais de mães não diabéticas, com idades gestacionais estatisticamente comparáveis. O valor médio no grupo de fetos de mães diabéticas foi de $1,14 \pm 0,34$, enquanto que no grupo controle foi de $0,66 \pm 0,19$ ($p= 0,02$). A comprovação da hipótese de trabalho sugere a possibilidade da utilização de mais um parâmetro para a avaliação da função diastólica fetal. Outros parâmetros em estudo pelo nosso grupo, ainda sem resultados passíveis de relato, são o

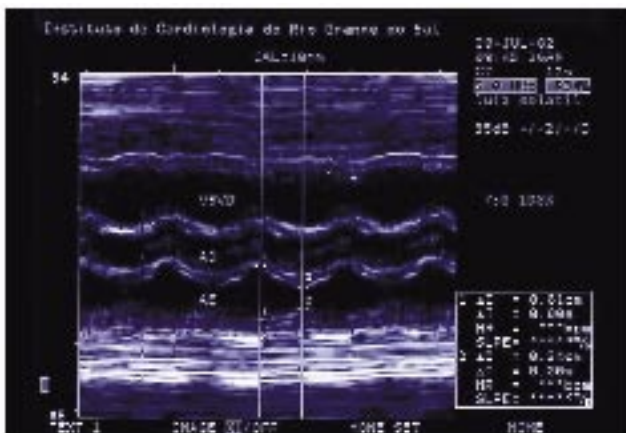


Figura 5: Obtenção da medida da fração de encurtamento global do átrio esquerdo (vide texto).



Figura 6: Fluxo venoso pulmonar. Curva trifásica normal.

fluxo pelo forame oval, o índice de desempenho miocárdico e o *Doppler* tissular dos anéis atrio-ventriculares e do septo interventricular.

CONCLUSÃO

Este trabalho discute aspectos relacionados à abordagem ecocardiográfica pré-natal para o estudo da função diastólica fetal, tanto utilizando parâmetros clássicos de avaliação, como a análise dos fluxos atrioventriculares, como parâmetros alternativos, originários da melhor compreensão da circulação fetal normal e patológica. Alguns dados aqui comentados referem-se a resultados obtidos em linha de investigação em desenvolvimento, cujo objetivo fundamental é a avaliação de novos métodos para estudar eventos normais e anormais que ocorrem durante a diástole,

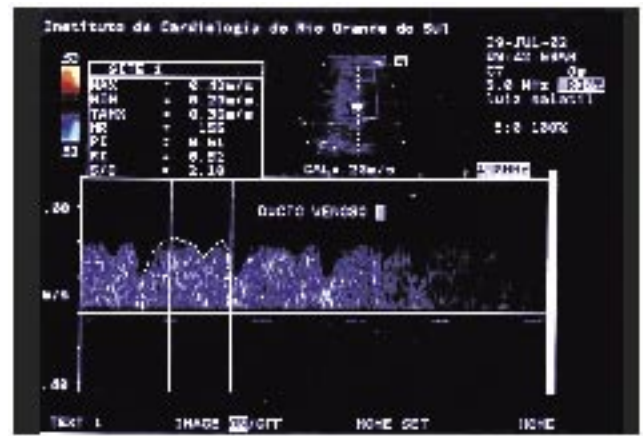


Figura 7: Fluxo pelo ducto venoso. Curva trifásica normal.

na vida intra-uterina. A utilização rotineira, na prática clínica, dos parâmetros discutidos neste trabalho, depende ainda de estudos complementares, de forma a determinar sua real acurácia e reprodutibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;**64**:71-81.
- Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987;**114**:836-51.
- Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int Med* 1976;**84**:316-26.
- Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart* 1996;**75**:27-35.
- Mirsky I. Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;**18**:277-308.
- Yellin EL, Meisner JS, Nikolic SD, Keren G. The scientific basis for the relations between pulsed-Doppler transmitral velocity patterns and left heart chamber properties. *Echocardiography* 1992;**9**:313-38.
- Appleton CP, Galloway JM, Gonzales MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**: 1972-82.
- Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Chen C. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998;**21**:5-9.
- Reed KL, Sahn DJ, Scagnelli S, Anderson CF, Shenker L. Doppler echocardiographic studies of diastolic function in the human fetal heart: changes during gestation. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:391-95.
- van der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular and outflow tract flow velocity waveforms during normal second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**165**:668-74.
- Carceller-Blanchard AM, Fouron JC. Determinants of the Doppler flow velocity profile through the mitral valve of the human fetus. *Br Heart J* 1993;**70**:457-60.
- Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, Wood DC, Tian ZY, Schmitt K et al. Diastolic function of the fetal heart during the second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994;**153**:151-4.
- 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**:1372-8.
- Weber HS. Serial echocardiographic Doppler evaluation of diastolic function in the normal human fetus. *Cardiol Young* 1996;**6**:32-6.
- Weiner Z, Efrat Z, Zimmer EZ, Itskovitz-Eldor J. Fetal atrioventricular blood flow throughout gestation. *Am J Cardiol* 1997;**80**:659-62.
- Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S. Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;**95**:65-9.
- Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD et al. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. *Am J Cardiol* 1997;**79**:442-6.
- Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii M, McDonald RW, Reller MD, Sahn DJ. Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol* 1997;**79**:173-7.
- Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, Wladimiroff JW. Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;**12**:33-8.
- Veille JC, Smith N, Zaccaro D. Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-study from early intra-uterine life to age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**:849-58.
- Fouron JC. Fetal cardiovascular physiology. In: Allan LD, Hornberger L, Sharland G. *Textbook of fetal cardiology*. London: Greenwich Medical Media Ltd, 2000;cap.3: 29-45.
- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Pulsations in umbilical vein: a physiological finding in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**:675-7.

23. 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.
24. 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.
25. Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of preload condition of the fetus by inferior vena cava blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990;**5**:168-74.
26. Okamura K, Murotsuki J, Kobajashi M, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Umbilical venous pressure and Doppler flow patterns of inferior vena cava in the fetus. *Am Perinatal* 1994;**11**:255-9.
27. 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.
28. Miyague N, Ghidini A, Miyague L. Fetal breathing movements are associated with changes compliance of the left ventricle. *Fetal Diagn Ther* 1997;**12**:72-5.
29. Zielinsky P. Role of prenatal echocardiography in the study of hypertrophic cardiomyopathy in the fetus. *Echocardiography* 1991;**8**(6):661-7.
30. Hagemann LL, Zielinsky P. Estudo pré-natal da miocardiopatia hipertrófica e sua associação com os níveis de insulina em fetos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1996;**66**(4):193-8.
31. Zielinsky P, Hagemann LL, Daudt LE, Behle I. Pre and postnatal analysis of factors associated with fetal myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Invest* 1992;**2**:163-7.
32. Behle I, Zielinsky P, Zimmer L, Pontremoli M, Rsich J. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998;**5**:237-43.
33. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997;**69**(6):389-94.
34. Menezes HS, Barra M, Belló A, Martins CB, Zielinsky P. Fetal myocardial hypertrophy in a experimental model of gestational diabetes. *Cardiol Young* 2001;**11**(6):609-13.
35. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the flap valve of the primary atrial septum in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998;**8**:67-70.
36. Zielinsky P, Mastalir E, Antunes P, Buffé F, Miyague N, Aramayo A et al. Comportamento do septum primum durante a respiração fetal: um modelo fisiológico para avaliar a função diastólica ventricular esquerda? *Arq Bras Cardiol* 2001;**77**(supl.1):59.
37. Firpo C. Medidas ecocardiográficas, fluxos atrioventriculares e mobilidade do "septum primum": modificações evolutivas e implicações funcionais em fetos normais e de mães diabéticas [Tese]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação / UFRGS, 2000.
38. Zielinsky P, Firpo C, Aramayo AM, Nicoloso LH, Gus E, Piccoli A et al. Does fetal ventricular diastolic function influence the mobility of the primary septum flap valve? *Cardiol Young* 2002;**12**(Supl.1):39.
39. Zielinsky P. Echocardiographic assessment of fetal diastolic function: new insights. *Europace* 2002;**3**(Supl.A):A125.
40. Briguori C, Betocchi S, Losi MA, Manganelli F, Piscione F, Pace L et al. Noninvasive evaluation of left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;**81**:180-7.
41. Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern - its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;**71**:1105-12.
42. Schiavone WA, Calafiore PA, Salcedo EE. Transesophageal Doppler echocardiographic demonstration of pulmonary venous flow velocity in restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1989;**63**:1286-8.
43. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography - effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;**81**:1488-97.
44. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991;**122**:1683-93.
45. Rossvoll O, Hatle L.K. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:1687-96.
46. Hong YM, Choi JY. Pulmonary venous flow from fetal to neonatal period. *Early Hum Dev* 2000;**57**(2):95-103.
47. Crowe DA, Allan LD. Patherns of pulmonary venous flow in the fetus with disease of the left heart. *Cardiol Young* 2001;**11**:369-74.
48. Kiserud T. In a different vein: the ductus venosus couls yield much valuable information. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; **9**:369-72.