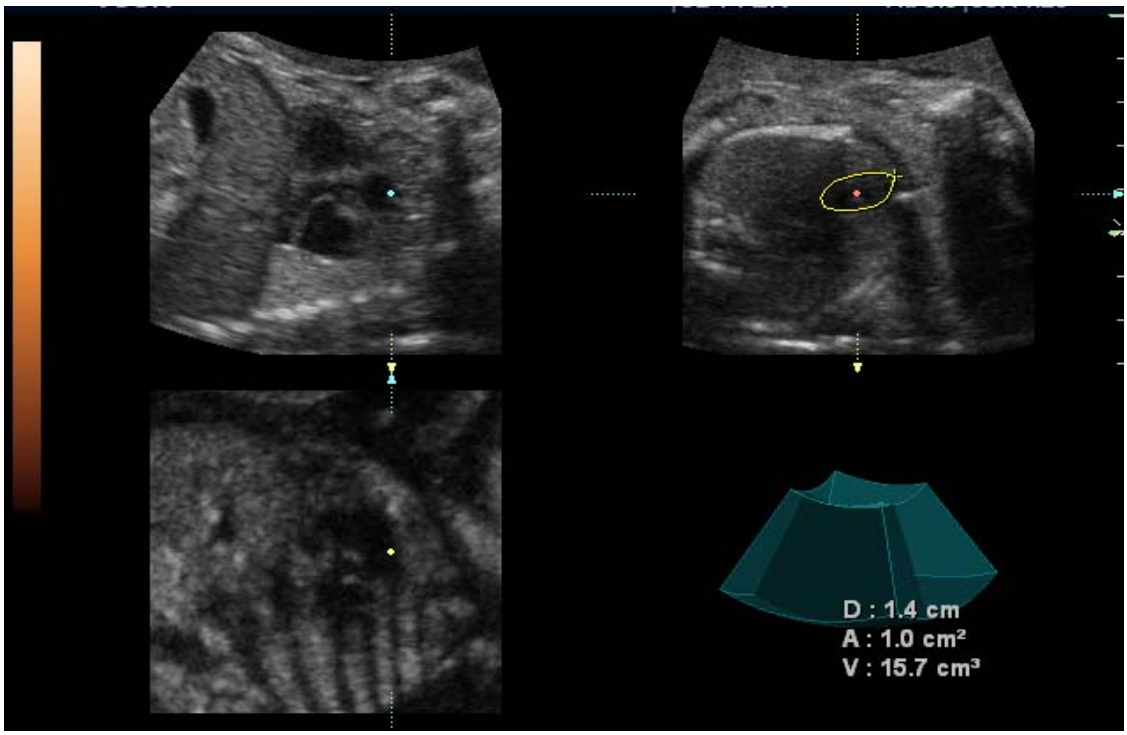

Figura 12 - Volumetria cardíaca final pelo método Multiplanar (ponto azul no plano A atinge porção superior). No caso acima as medidas de área foram realizadas a cada 4mm de distância. No canto inferior direito observa-se a distância percorrida (D), a área na última mensuração (A) e o volume final obtido da estrutura avaliada (V).

2.2.2 MÉTODO VOCAL™ (*VIRTUAL ORGAN COMPUTER-AIDED ANALYSIS*)

É uma técnica utilizada para volumetria que está disponível em alguns aparelhos de US3D. Os trabalhos que validaram a técnica datam do início da última década[27]. Esse método permite que a estrutura a ser analisada seja rotacionada em torno de um eixo, demonstrando gradativamente os novos planos na tela do aparelho. Os pólos da estrutura são demarcados com o

auxílio de calibradores de medida, sendo a estrutura delimitada em sua superfície externa de forma manual ou automática. O ângulo de rotação varia de acordo com o programa utilizado, no caso do 4D View™ (General Eletric, Kretz, Zipf, Austria) a rotação pode ser feita em 6, 9, 15 ou 30^0. Ao se optar pela rotação em 6^0 serão utilizados trinta planos consecutivos e ao se optar pela rotação em 30^0, seis planos consecutivos. No caso do SonoView Pro™ (Medison, Seoul, Korea) os ângulos de rotação são 12, 18 e 30^0. Em cada plano delimitado o aparelho calcula uma área, sendo que ao final do processo rotacional o programa calcula automaticamente o volume e reconstrói tridimensionalmente a estrutura em questão (Figuras 13, 14 e 15).

Comparativamente à avaliação volumétrica multiplanar esta técnica trouxe praticidade e redução do tempo de avaliação[27], substituindo a avaliação volumétrica de órgãos fetais[22,35,36,37,38,39].

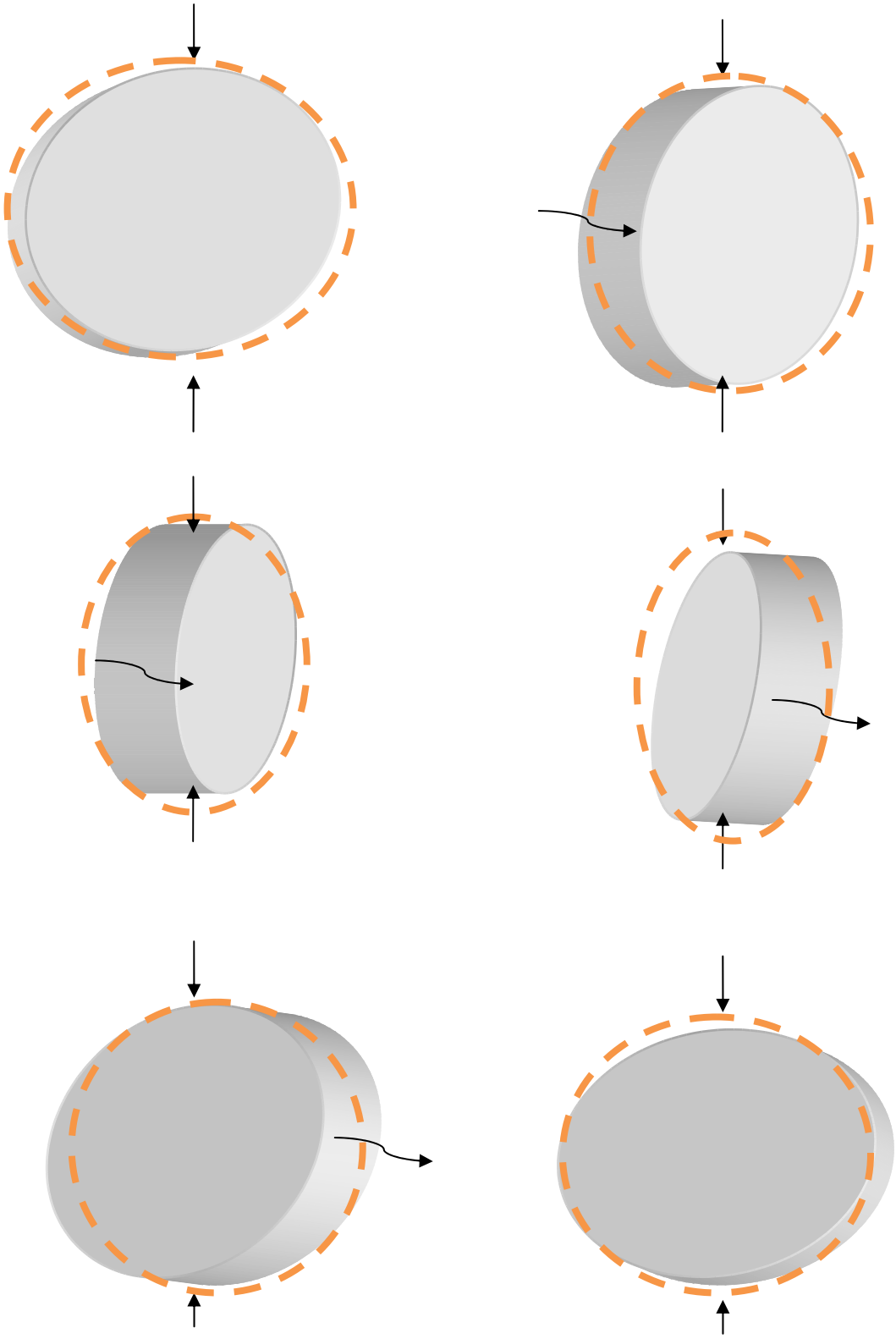

Figura 13 – Rotação esquemática da estrutura em questão em torno de um eixo. Em cada plano é realizado o contorno manual ou automático.

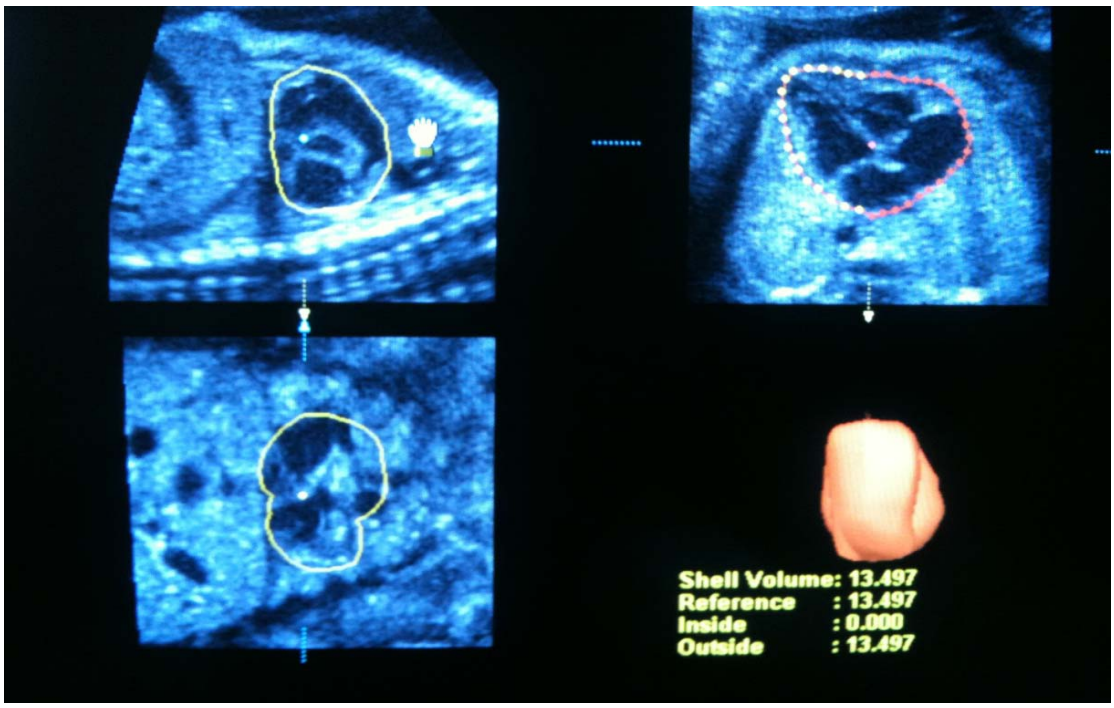

Figura 14 – Cálculo volumétrico pela técnica VOCAL^{TM}. O bloco capturado no caso acima foi programado para rotação a cada 30º e realizado contorno manual. Após o contorno manual dos seis planos subseqüentes o aparelho reconstrói a imagem a calcula o volume.

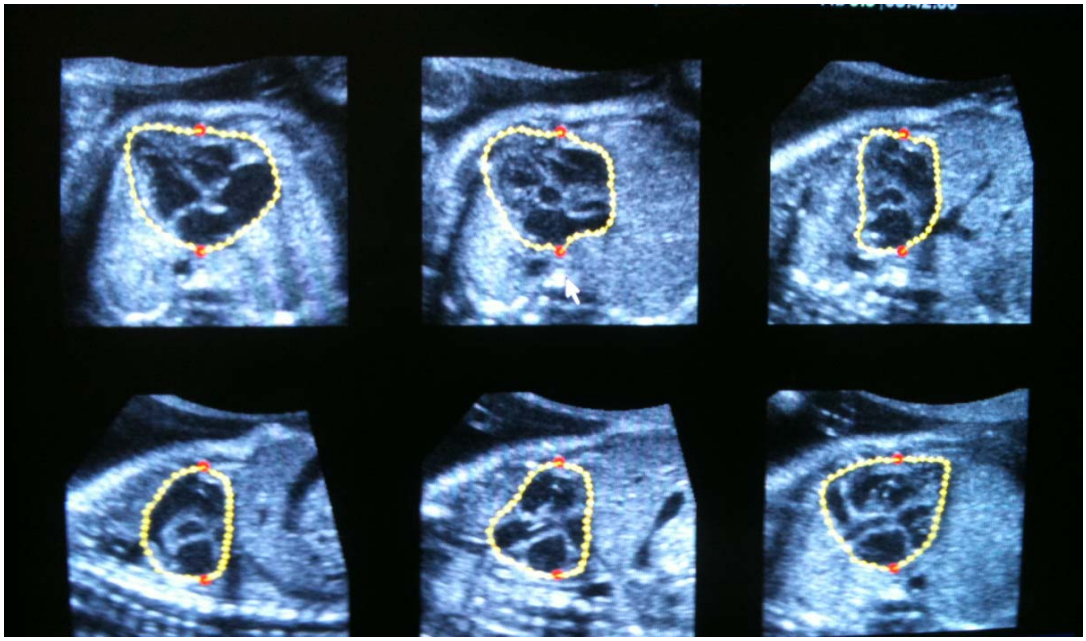

Figura 15 – Revisão final das imagens e realização das correções de medida necessárias.

2.2.3 MÉTODO XI VOCAL™ (EXTENDED IMAGING VOCAL)

É uma técnica relativamente nova para cálculo volumétrico, pertencente ao programa *Tridimensional eXtended Imaging (*3D XI ™, Medison, Seoul, Korea), comercialmente disponível a partir de 2006[31]. O princípio da técnica consiste na delimitação da superfície externa da estrutura avaliada, através de planos seqüenciais adjacentes (*Multislice view*). O operador determina um plano de início e um de término (Figuras 16 e 17), além do número de planos que serão mensurados entre estes limites (5, 10, 15 e 20). Então, após esse passo, ocorre a secção automática e demonstração dos planos (Figuras 18 e 19). O tipo de contorno pode ser manual ou automático. A cada delimitação em um plano determina-se uma área. Após a avaliação de todos os planos, o aparelho fornece automaticamente o volume da estrutura em centímetros cúbicos (cm^3), a espessura dos planos intermediários e a distância percorrida (entre início do primeiro plano e final do último), em milímetros (mm). Nas Figuras 16 e 17 demonstra-se uma representação esquemática e um exemplo *in vivo* do acima exposto. A Figura 20 apresenta uma foto da avaliação volumétrica cardíaca. Ao término da mensuração, o programa permite editar todos os planos e fazer as correções necessárias, recalculando o volume final. Apresenta como vantagem ao método VOCAL™ convencional a não rotação do objeto em torno de um eixo. Desta forma, acredita-se que a aferição volumétrica estaria menos sujeita a artefatos de transmissão. Até o início de nosso trabalho havia escassez de publicações que avaliassem sua acuracidade volumétrica tanto *in vitro* como *in vivo* e comparação com os demais métodos. Apenas um trabalho de publicação interna do fabricante do aparelho valida a técnica *in vitro*[40].

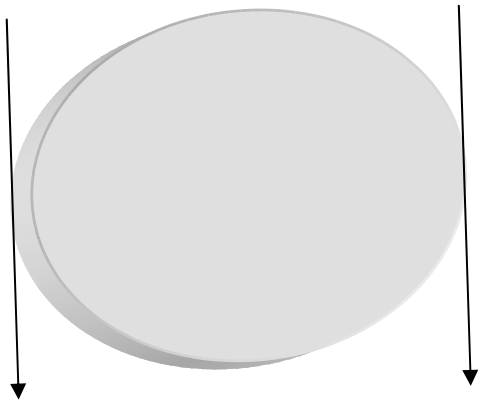

Figura 16 – Desenho esquemático da escolha dos limites da estrutura em análise.

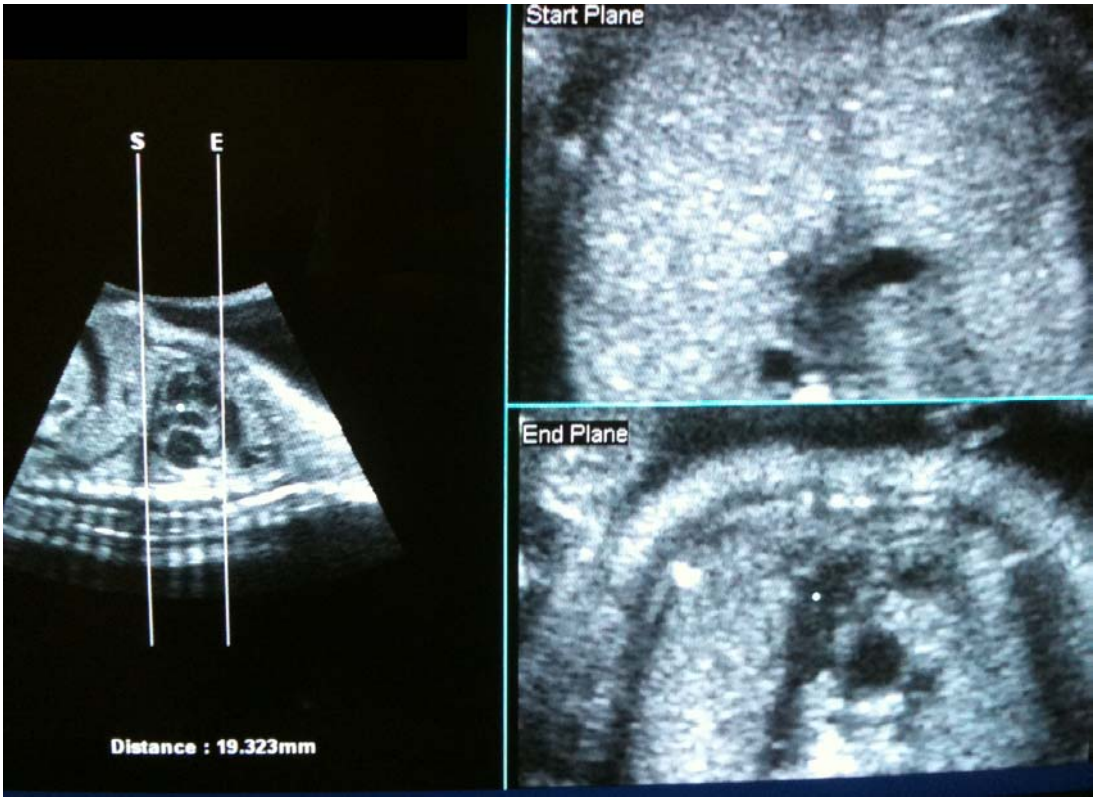

Figura 17 – Pontos de início e término para secção automática da estrutura. A imagem acima representa no lado esquerdo os limites cardíacos em um corte sagital. À direita observa-se as regiões correspondentes aos limites da estrutura.

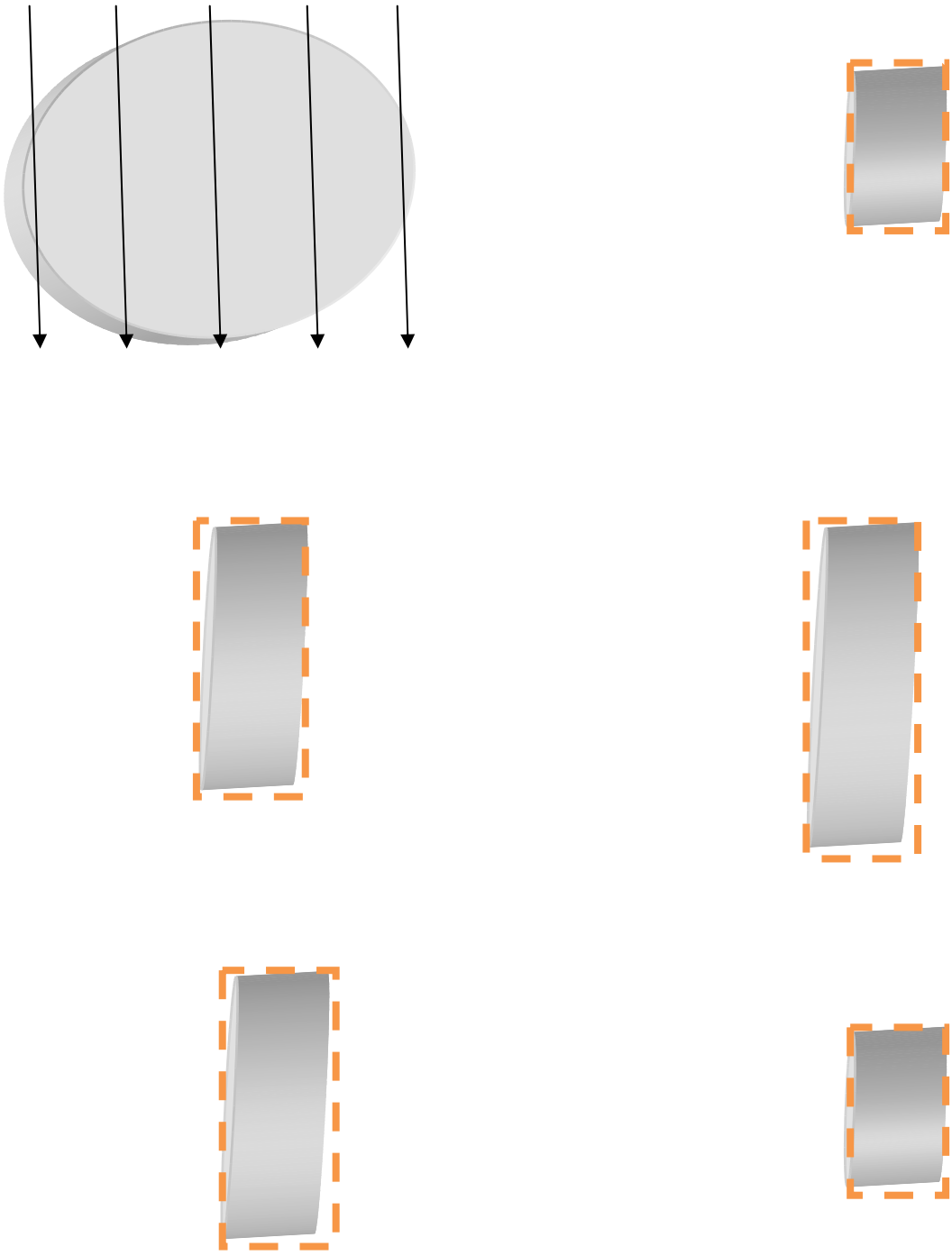

Figura 18 – Desenho esquemático demonstrando a secção da estrutura e as imagens parciais para delimitação da área (neste caso 5 planos).

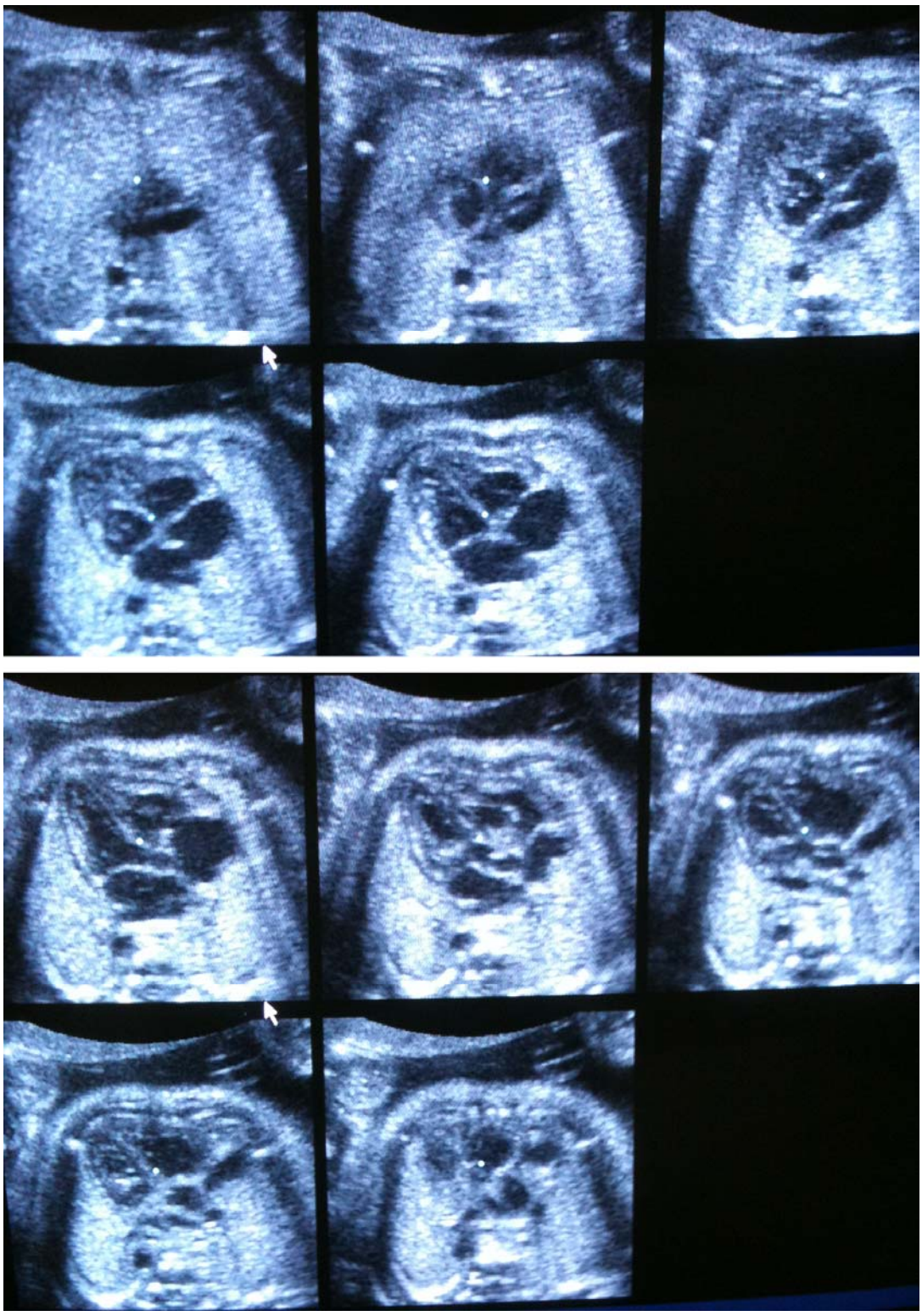

Figura 19 – Planos seccionados automaticamente após delimitação das extremidades cardíacas. Na foto acima observa-se o coração fetal seccionado em 10 planos paralelos.

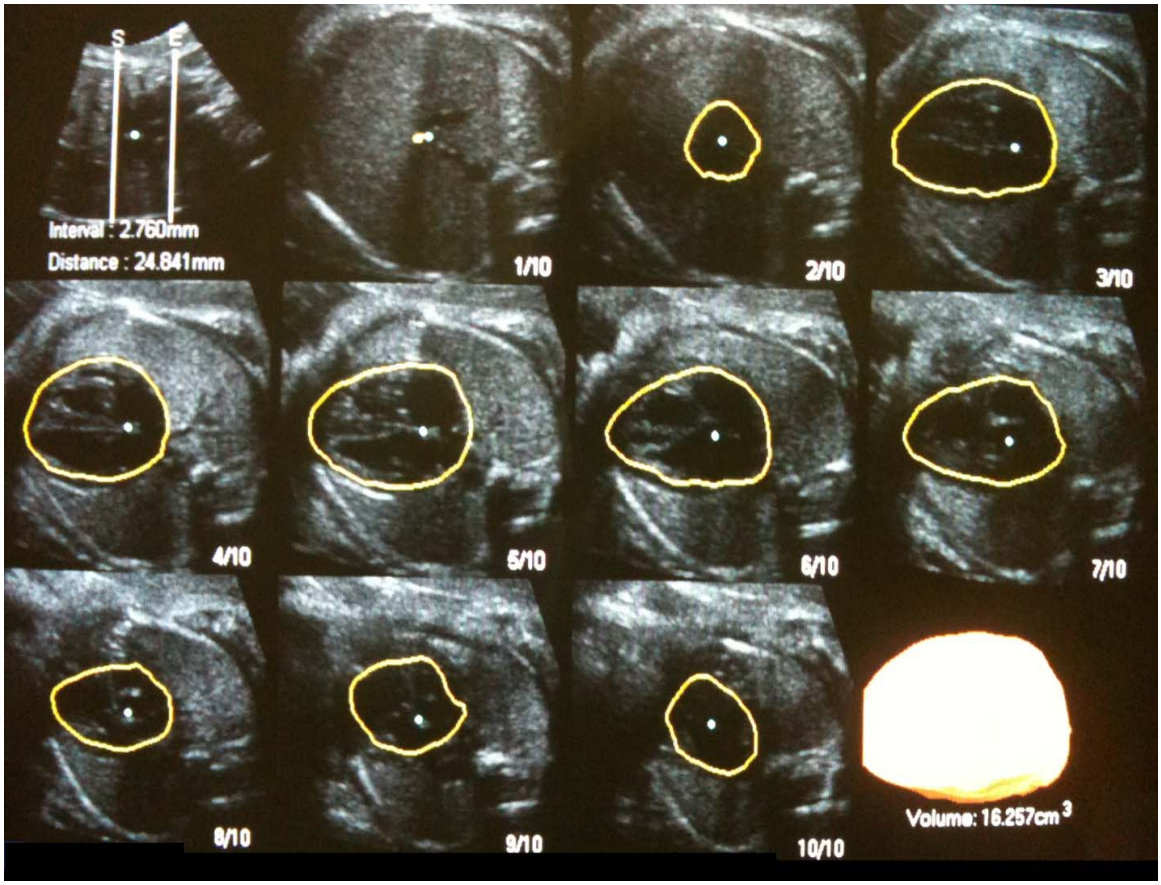

Figura 20 – Imagem representativa do cálculo do volume cardíaco fetal em 10 planos, no modo manual, em gestante de 30 semanas. No canto superior esquerdo observa-se a espessura dos planos (*interval)* e a distância percorrida para mensuração (*distance*). No canto inferior direito é visível a reconstrução tridimensional com o volume final.

3. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

1. Validar *in vitro* o método XI VOCAL™ e compará-lo com os métodos Multiplanar e VOCAL™ 30°;

2. Construir intervalos de referência para os valores de volume cardíaco fetal obtidos com o método XI VOCAL™, em gestações normais de 20 a 34 semanas incompletas.

3. Avaliar a reprodutibilidade do método XI VOCAL™ no cálculo do volume cardíaco fetal;

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 VOLUMETRIA PELA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Medidas de volume ao exame ultrassonográfico são muito úteis na prática clínica, colaborando para o diagnóstico e predição de patologias. Até recentemente, o volume de objetos têm sido estimados por meio da US2D, utilizando-se uma fórmula simples que admite certa regularidade de forma das estruturas como um elipsóide ou trapezóide, sendo o volume calculado pela multiplicação dos três maiores diâmetros do objeto por uma constante[41,42].

A introdução da US3D contribuiu para uma avaliação mais fidedigna dos objetos em relação à US2D, permitindo uma correção das irregularidades das estruturas[43,44] e uma visibilização no plano coronal (antes inacessível). Em geral, as medidas volumétricas obtidas pela US3D são mais acuradas em relação às obtidas pela US2D, tanto para objetos regulares e irregulares, sendo suficientemente acuradas para o uso na prática clínica[27,29].

Tradicionalmente, os cálculos de volume pela US3D vêm sendo realizados por meio de duas técnicas: Multiplanar e rotacional (VOCAL^{TM}).

O método Multiplanar envolve a secção da estrutura de interesse em vários planos. A distância entre estes planos é determinada e percorrida pelo próprio examinador em um dos eixos ortogonais. Em outro eixo, é realizado o delineamento da superfície externa do objeto, calculando-se automaticamente o volume parcial durante a execução e o volume total ao final do processo. Este método foi validado *in vitro* e testado *in vivo* com

resultados promissores à epoca[29,45,46,47]. No principal estudo *in vitro* foram utilizados 21 balões de diferentes formas e volumes (variando entre 20 e 490 mLl) imersos em recipiente de água[29]. As medidas foram realizadas pela mesma pessoa, em duas coletas, com tempo de mensuração entre 2 e 20 minutos. O estudo mostrou que a volumetria tridimensional era mais acurada para estruturas irregulares. Para volumetria de estruturas elipsóides e mensuração simples o método tridimensional era equivalente ao bidimensional.

O método VOCAL™ permite a avaliação do volume de estruturas por meio de rotação automática destas em torno de seu próprio eixo, com angulação pré-determinada pelo operador. A delimitação manual de cada plano identificado determina uma área e, ao final, o programa calcula automaticamente o volume e realiza a reconstrução tridimensional. Este método foi lançado[48, 49] e validado *in vitro*[27] há cerca de uma década. No estudo *in vitro* foram confeccionados dois modelos (*"phantons"*) regulares e um irregular contendo água. Estes foram submersos em meio colóide e analisados por dois diferentes observadores. A análise volumétrica mostrou acurácia do método, com tendência (estatisticamente insignificante) à superestimação, quando comparada ao volume 'real'. O VOCAL™ também mostrou maior acurácia que o método Multiplanar, com equivalência entre os diferentes graus de rotação.

Outro estudo comparou os métodos Multiplanar e o VOCAL™, com transdutor automático e à mão livre, respectivamente, não mostrando diferença estatística entre eles[50]. A crítica ao estudo está na comparação da volumetria pelos métodos, em blocos originários de diferentes formas de coleta. Este viés poderia interferir no resultado final.

Desta forma, o estudo publicado em 2003[27] ainda permanece como referência e embasamento no uso da tecnologia VOCAL™.

Recentemente, uma nova técnica denominada XI VOCAL™ foi introduzida na prática clínica de avaliação volumétrica pela US3D[31,40,51]. Esta técnica possibilita o cálculo de volume através de um diagrama de planos seccionais automáticos (Multi-slice View – Medison, Seoul, Korea). O número de planos é previamente selecionado pelo examinador (5, 10, 15 ou 20) e a secção é automática. As imagens aparecem simultaneamente e permitem a delimitação da superfície externa do objeto de estudo. Após a delimitação dos contornos em cada plano é calculado o volume. Não há necessidade de rotação do objeto de interesse, diminuindo os artefatos de imagem[31].

Até o momento existem poucas publicações na literatura acerca da validade da técnica XI VOCAL™. Estudos iniciais do fabricante parecem demonstrar eficácia do método, mas não integram a literatura indexada[40]. Estudo realizado por Cheong[52] et al mostraram bons resultados, entretanto este método mostrou-se inferior e não intercambiável com o método VOCAL™. Entre os diferentes números de planos seccionais Cheong encontrou melhoria proporcional ao aumento.

4.2. AVALIAÇÃO CARDÍACA FETAL

Desde os primórdios da ultrassonografia e sua aplicabilidade clínica tenta-se avaliar o coração fetal. Estudo canadense pioneiro que data dos anos 70[1], tentou estabelecer os fundamentos da avaliação baseando-se no ecocardiograma neonatal. Na época, apesar das limitações técnicas, as principais causas de erro foram as diferenciações de planos à ultrassonografia fetal. Os autores fizeram uma correlação entre a anatomia e os cortes ecocardiográficos conhecidos com os achados ultrassonográficos. Interessante lembrar que fatores considerados limitantes à realização do exame, como posição fetal e biotipo materno, persistem até hoje.

Com o passar dos anos a técnica e os aparelhos foram sendo aprimorados, sendo possível, após 14 anos, a publicação de uma série de 72 casos de malformações cardíacas diagnosticadas apenas com o uso da ultrassonografia fetal[2]. O estudo foi realizado em meados dos anos 80 e entre os 72 fetos avaliados apenas cinco sobreviveram. Uma análise mais crítica mostrou que à época apenas "defeitos maiores" foram diagnosticados. Estes, impreterivelmente, apresentam pior prognóstico neonatal.

Então, foram estabelecidos padrões de normalidade para morfologia e biometria cardíaca. Na atualidade, trabalhos relativamente recentes mostraram maior sensibilidade da mensuração da área cardíaca frente à relação cardiotorácica[19, 20] na avaliação do tamanho cardíaco.

Na prática clínica, sabe-se que desvios da normalidade importantes não necessitam de biometria para diagnóstico, quando o exame é realizado por profissionais experientes. As medidas seriam mais úteis para alterações sutis e nos exames realizados por ultrassonografistas iniciantes. Ademais,

já se provou ser possível utilizar-se a biometria cardíaca em gestações precoces para rastreamento e identificação de fetos de risco para desenvolvimento cardíaco anormal[18].

Estes mesmos trabalhos mostraram que situações específicas podem alterar a biometria cardíaca: anomalia de Ebstein (Figura 21), displasia da valva tricúspide com regurgitação, tetralogia de Fallot (Figura 22), estenose aórtica e pulmonar, defeito de septo atrioventricular, atresia pulmonar associada a isomerismo do átrio esquerdo e cardiomegalias secundárias (infecções, hidropsia, alterações metabólicas, entre outras) (Figura 23). A avaliação da biometria cardíaca seria um método de rastreamento associado à morfologia[17, 18, 20].

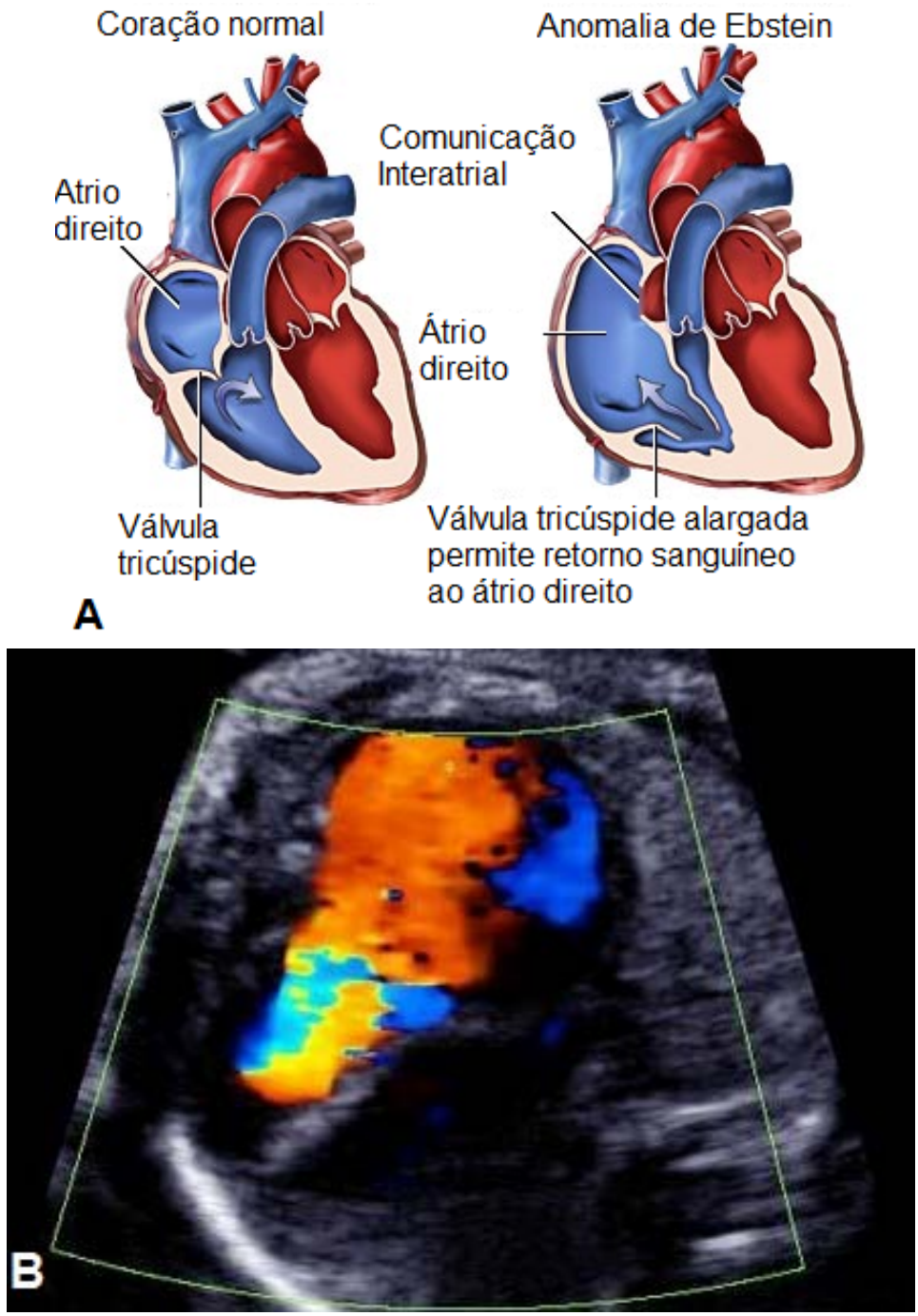

Figura 21 – Anomalia de Ebstein: (A) Representação esquemática do coração normal e do coração com anomalia de Ebstein. (B) Imagem ultrassonográfica do coração fetal com dopplerfluxometria demonstrando alteração de posição e função da válvula tricúspide.

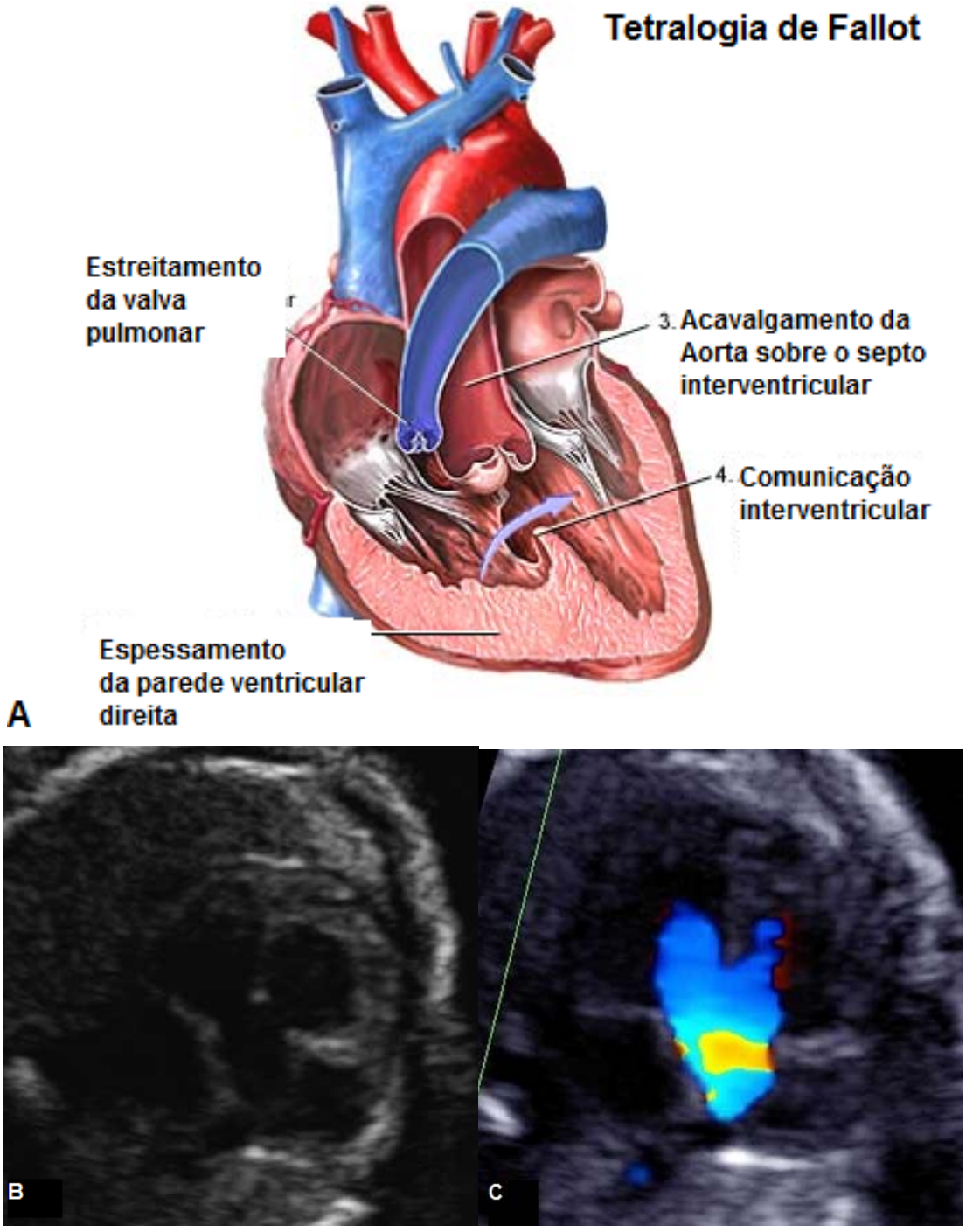

Figura 22 – Tetralogia de Fallot: (A) Representação esquemática da Tetralogia de Fallot. (B) Imagem ultrassonográfica do coração fetal demonstrando comunicação interventricular perimenbranosa e acavalgamento da Aorta. (C) Caracterização do defeito ao estudo Doppler.

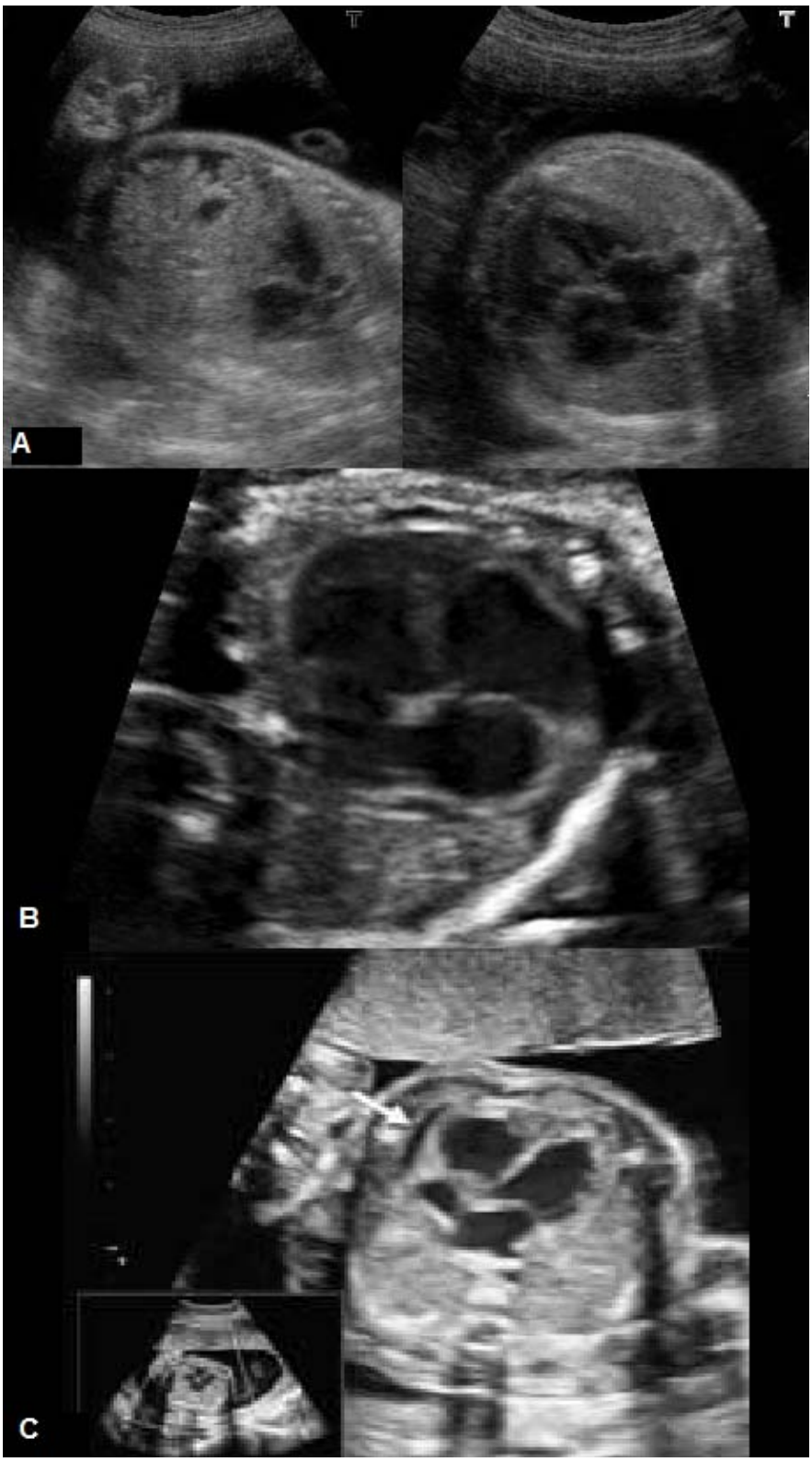

Figura 23 – Cardiomegalia: (A) Cardiomegalia associada à ascite. (B) Cardiomegalia em caso de Transfusão feto-fetal. (C) Cardiomegalia e derrame pericárdico.

Recentemente foi publicado estudo retrospectivo que associou a miocardiopatia dilatada a inúmeras doenças genéticas, metabólicas e infecciosas, além das doenças cardíacas intrínsecas[53]. O estudo foi retrospectivo e excluiu anomalias estruturais associadas. Entre os 50 fetos estudados, dois terços apresentaram hidropsia em alguma fase do seguimento. Em 74% dos casos identificou-se a causa, sendo as mais freqüentes: causa metabólica, infecção, anemia. Entre os casos estudados a mortalidade foi muito alta, com sobrevida de apenas 30%.

Em meados dos anos 90, com o advento da volumetria fetal pelo US3D, inúmeros estudos surgiram para teste do método e comparação com o modo bidimensional (US2D)[23,25,34,35]. Estes trabalhos pioneiros utilizavam a técnica Multiplanar para cálculo volumétrico e traçaram as primeiras curvas de normalidade.

A publicação acerca da volumetria cardíaca é pequena. O primeiro estudo avaliou 50 gestantes normais entre 20 e 30 semanas de amenorréia pelo método Multiplanar[21]. O método mostrou menor variabilidade interobservador que o modo bidimensional, mas para a época a técnica foi deixada em segundo plano pelo tempo dispendido na realização do exame (cerca de 30 minutos). A partir destes resultados foi criada uma nova constante ajustada (c' = 0,4563) específica para cálculo bidimensional de volume de coração fetal. Esta substituiria a tradicional constante utilizada para cálculo de elipsóides (c=0,5233) a partir de três medidas perpendiculares.

Após a validação do VOCAL™ [27], surgiram novos trabalhos com intervalos de referência para órgãos fetais utilizando este método. *Peralta et al*[22] traçaram novos intervalos de referência para coração e pulmões

fetais com um grande volume amostral, estabelecendo padrões de referência espacial para a adequada realização da técnica. Foram selecionadas 650 gestantes normais, entre 12 e 32 semanas de gestação, sendo utilizado o método VOCAL™ com ângulo de rotação de 30°. Este é o maior estudo acerca da volumetria cardíaca fetal e os resultados mostraram um aumento do volume com a gestação e um aumento da relação cardiopulmonar. Para esta relação os autores consideraram o volume cardíaco obtido e o volume total pulmonar, ambos utilizando o método VOCAL™. Os valores de referência, quando comparados ao estudo anterior[21] apresentavam-se muito acima, com valor médio de 4,3 ml para 20 semanas de gestação, quando *Chang et al* havia encontrado 1,6 ml para a mesma fase. Entretanto, os métodos eram diferentes e o grande volume amostral reforçava os novos valores de referência obtidos.

A avaliação fetal pelo US3D encontra-se em expansão e hoje, além de complementar o exame e o diagnóstico bidimensional, tem indicações independentes, entre elas a volumetria específica de órgãos. A avaliação volumétrica é apenas um dos braços da US3D, pois os blocos atualmente podem ser trabalhados e analisados por inúmeros softwares em centros primários ou serem enviados a centros de referência[28].

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 PACIENTES

5.1.1 VALIDAÇÃO DO MÉTODO XI VOCAL™

Para validação do método XI VOCAL™ não foram necessários pacientes. Realizou-se um estudo observacional *in vitro* para avaliação da acurácia e reprodutibilidade da US3D na volumetria, utilizando-se os métodos Multiplanar, VOCAL™ e XI VOCAL™. Este estudo foi realizado no Setor de US3D do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo. Foram confeccionados três "modelos" de diferentes formas e volumes, a partir de sacos plásticos (espessura variando de 0,6 a 0,8 mm, segundo o fabricante). Estes foram preenchidos com gel ultrassonográfico (densidade variando entre 1,02 e 1,05g/ml), com técnica lenta para redução da entrada de ar. Após a montagem, os "modelos" foram introduzidos e assentados no fundo de um recipiente contendo água. Estes "modelos" foram chamados de "*phantons"* (termo utilizado na literatura internacional para denominar estes modelos para estudos *in vitro*). Os *phantons* foram assim denominados pelas formas: esfera, cilindro regular e cilindro irregular (Figura 24). Estes objetos foram confeccionados e tiveram seus volumes "reais" aferidos por um único examinador (Karina Kradjen Haratz[KKH]), que não teve participação com a mensuração ultrassonográfica. Os volumes "reais" destes objetos foram determinados pela técnica modificada de deslocamento de água de Arquimedes. Seguindo a técnica, cada objeto foi medido imediatamente antes e depois do experimento, sendo a média do volume obtido considerado como volume real da estrutura.

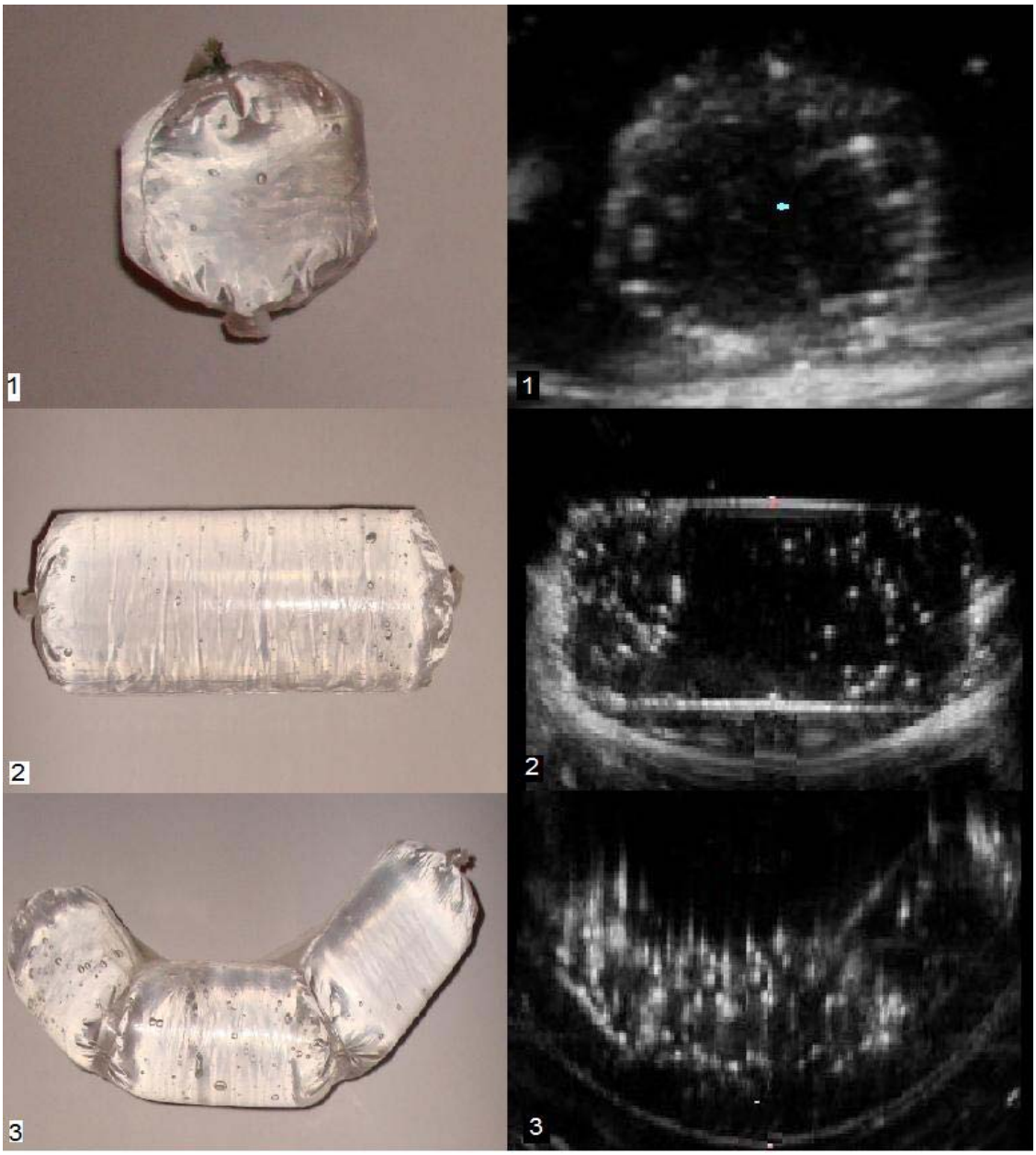

Figura 24 – *Phantons* confeccionados para validação da técnica XI VOCAL^{TM}. Observa-se cada *phantom* e sua imagem ultrassonográfica correspondente. De cima para baixo temos o *phantom* esférico (1), o cilíndrico regular (2) e o cilíndrico irregular (3).

5.1.2 CONSTRUÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA VOLUME CARDÍACO FETAL

Estudo observacional do tipo corte transversal, conduzido no Setor de Ultrassonografia Tridimensional da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), no período de junho de 2009 a dezembro de 2010.

Todas as pacientes foram esclarecidas sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), analisado e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da UNIFESP sob nº 1539/08.

O cálculo de tamanho da amostra foi baseado no teste de hipótese H_0: $\rho=0$, isto é, a correlação entre as variáveis de interesse seja igual a zero. Assim, para rejeitar a hipótese em 80% das vezes, com correlação superior a 81% e nível de significância igual a 5%, determinou-se um mínimo de 95 gestantes para o estudo. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado através do *software* PASS 2008 (*Power Analysis and Sample Size*).

Apesar do cálculo amostral, optou-se por aumento para cerca de 20 gestantes por semana de gestação para construção dos intervalos de referência para volume cardíaco fetal. Desta forma, 303 gestantes normais entre 20 e 34 semanas incompletas de gestação foram incluídas no estudo. A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação (DUM) e confirmada por ultrassom precoce do primeiro trimestre. As gestantes foram avaliadas pela ultrassonografia tridimensional apenas uma única vez, caracterizando um estudo do tipo corte transversal. Realizou-se

ultrassonografia morfológica entre 20 e 24 semanas de gestação, com detalhada avaliação das quatro câmaras cardíacas e vias de saída ventriculares.

Após o nascimento dos fetos houve contato telefônico na primeira semana e com um mês de vida. Todos tiveram peso adequado ao nascimento e mantinham-se saudáveis até o primeiro mês.

No presente estudo utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão:

- Gestações únicas de 20 a 34 semanas incompletas;
- Fetos vivos, sem malformações estruturais detectadas antes, durante, depois do exame;
- Gestantes que não usavam medicamentos ou drogas ilícitas;
- Ausência de patologias clínicas e obstétricas que interfiram no crescimento e desenvolvimento fetal, tais como: Restrição de Crescimento Fetal (RCF), Oligoâmnio, Aloimunização e Infecções Congênitas detectadas no dia da coleta do bloco volumétrico.

Após a inserção no grupo de estudo, deixou-se estabelecido como critérios para exclusão:

- Óbito fetal;
- Gestantes que evoluíram com RCF e/ou Pré-eclampsia;
- Cromossomopatia ou malformação detectada no período pós-natal;

- Dificuldade técnica de visibilização das "quatro câmaras cardíacas" e das "vias de saída ventriculares", não modificáveis com mudança de decúbito, deambulação e/ou alimentação materna;
- Atenuação intensa do feixe sonoro (obesidade e cicatrizes abdominais, entre outros).

5.1.3 REPRODUTIBILIDADE NA VOLUMETRIA CARDÍACA FETAL

Realizou-se um estudo de reprodutibilidade com 30 gestantes normais entre 20 a 34 semanas, dentre as 303 totais da tese. Avaliou-se a reprodutibilidade da US3D na avaliação volumétrica utilizando-se o método XI VOCAL^{TM}. As pacientes foram selecionadas de modo aleatório. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UNIFESP sob o mesmo nº 1539/08, sendo que as gestantes que concordaram na participação voluntária também assinaram o Termo de Consentimento.

Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos usados na construção dos intervalos de referência.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 METODOLOGIA DA VALIDAÇÃO DO MÉTODO XI VOCAL™

As avaliações ultrassonográficas foram realizadas em um aparelho Accuvix XQ (Medison, Seoul, Korea) (Figura 25), equipado com transdutor endocavitário volumétrico e multifrequencial (3D5-9EK). Dois examinadores (Enoch Quinderé de Sá Barreto [EQSB] e Herbene José Figuinha Milani [HJFM]) de formas independentes e sem o conhecimento prévio do volume dos objetos, realizaram as capturas volumétricas. Cada observador fez duas aquisições para cada objeto, totalizando seis blocos tridimensionais para cada observador. Foram padronizados os seguintes ajustes para as capturas tridimensionais: frequência 7,5 MHz, ganho 50, dynamic range 90, alta densidade, power 90, qualidade extrema e ângulo de varredura 90^0 . Os dados foram armazenados na memória do aparelho. As análises volumétricas foram realizadas por meio do software SonoView Pro versão 1.03 (Medison, Seoul, Korea) pelos mesmos dois examinadores (EQSB e HJFM). Os blocos tridimensionais foram considerados satisfatórios se a captura englobasse toda a extensão do objeto e houvesse mínima quantidade de artefatos, caso contrário, nova varredura era realizada. Cada examinador avaliou os próprios blocos, usando, para o cálculo do volume, as técnicas Multiplanar (com distância de 5 mm entre os planos), VOCAL™ 30^0 (delimitação de 6 planos rotacionais) e XI VOCAL™ (com 5, 10, 15 e 20 planos seccionais).

Após a realização da varredura tridimensional, a imagem foi inicialmente demonstrada na tela do aparelho na forma de três planos ortogonais perpendiculares entre si. Estes planos são denominados: transversal ou axial (A) (superior esquerdo da tela), longitudinal ou sagital (B) (superior direito da tela), e frontal ou coronal (C) (inferior esquerdo da tela).

O cálculo de volume utilizando a técnica Multiplanar foi realizado no bloco tridimensional primário, apresentado na forma de três planos ortogonais. Utilizou-se o plano A (axial) como referencial para a secção dos planos da imagem, sendo adotado 5mm de distância entre os planos. O delineamento da superfície externa da imagem foi realizado no plano B (sagital). Ao final do deslocamento do cursor pela imagem do plano A, obteve-se automaticamente o volume do objeto.

Para a técnica VOCAL^{TM}, adotou-se ângulo de rotação de 30^0. O plano A (axial) foi utilizado com referencial, sendo os pólos da estrutura delimitados com calibradores de medida. A estrutura foi delineada em sua superfície externa de forma manual, determinando-se uma área. Em seguida, o objeto era rodado em torno de seu eixo por seis planos consecutivos. Após a delimitação da última área, o aparelho fornecia a imagem do objeto reconstruído tridimensionalmente com o seu volume.

Para a técnica XI VOCAL^{TM}, os planos de início e fim foram dispostos nas extremidades do objeto. Foi selecionado o número de planos a serem avaliados (5, 10, 15 e 20 planos), sendo obtido um diagrama de secções transversais (Multi-slice view – Medison, Seoul, Korea), que mostrava simultaneamente uma sequência de imagens em planos paralelos. Após o delineamento manual da superfície externa da estrutura, em todos os planos selecionados, o aparelho fornecia automaticamente o volume dos objetos, com a respectiva distância entre os planos de início e fim e a espessura dos cortes.

Figura 25 – Accuvix XQ – aparelho que foi utilizado para volumetria cardíaca fetal em todas avaliações.

5.2.2 METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO DO VOLUME CARDÍACO FETAL

Para construção dos intervalos de referência para volume cardíaco fetal e avaliação de sua reprodutibilidade com a técnica XI VOCAL™ realizou-se um estudo observacional, de corte do tipo transversal, conduzido no setor de Ultrassonografia Tridimensional da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Todas as ultrassonografias foram realizadas no mesmo aparelho utilizado na validação do método XI VOCAL™ anteriormente descrito. O transdutor utilizado foi o convexo volumétrico multifreqüencial de varredura automática (3D4-8EK). Todos os exames foram realizados por um único examinador (EQSB). No dia da coleta do bloco volumétrico, realizou-se uma avaliação bidimensional em tempo real de forma a se determinar a biometria, morfologia, quantificação do índice de líquido amniótico (ILA), grau de maturação placentária e predição de peso fetal.

Para aquisição do bloco tridimensional torácico, inicialmente foi realizada uma varredura em tempo real no modo bidimensional para obtenção de um corte transversal do tórax fetal ao nível das quatro câmaras cardíacas, sendo considerado este plano padrão para a aferição volumétrica cardíaca. As quatro câmaras cardíacas e os limites cardíacos deviam ser visibilizados com nitidez para inclusão no estudo. A captura do bloco foi realizada durante repouso fetal absoluto e solicitando-se à paciente apnéia por alguns segundos.

Esta foi realizada com transdutor convexo de varredura automática que permitia a captura de uma seqüência de planos adjacentes com ângulo de varredura variando de 40 a 70^0, dependendo da idade gestacional no momento da realização do exame.

Para obter adequado contraste entre o tórax e os órgãos abdominais, utilizou-se a mais alta freqüência do transdutor (5,0 MHz), ganho total do aparelho próximo a 100%, dynamic range (DR) abaixo de 80 e modo harmônico. Estes ajustes foram gravados em *preset* próprio para uso no estudo. Foi ajustado o box de escaneamento de forma a englobar todo tórax fetal (ROI – região de interesse), e em seguida, se realizou-se a varredura tridimensional automática. Optou-se por uma velocidade de varredura intermediária, tentando preservar detalhes da estrutura, apesar do movimento cardíaco.

Os volumes foram considerados satisfatórios se a capturada englobasse toda a extensão do tórax e houvesse mínima quantidade de artefatos, caso contrário, nova varredura era realizada. Foram capturados dois volumes cardíacos de cada paciente, sendo que aquele que apresentasse a melhor qualidade seria escolhido para a aferição volumétrica. Padronizou-se a visibilização do corte de quatro câmaras no plano B para mensuração. Uma imagem cardíaca sagital correspondente simultaneamente aparecia no plano A e permitia determinação dos limites inferior e superior.

Para o cálculo do volume cardíaco inicialmente foi ativada a opção XI^{TM} e posteriormente XI VOCAL^{TM}. O primeiro passo foi determinar os limites na imagem do plano A e o número de planos para medida dos contornos (no caso do nosso estudo um número de 10 planos, baseado nos

resultados obtidos no estudo *in vitro*, conforme se verá adiante). Foi obtido um diagrama de secções transversais do coração fetal (*Multi-slice view* – Medison, Seoul, Korea), que mostrava simultaneamente uma sequência de imagens em planos paralelos. Após o delineamento manual da superfície externa de todos os planos selecionados, o aparelho fornecia automaticamente o volume cardíaco em cm^3, com a respectiva *"distância"* percorrida, a espessura dos cortes (chamado *"intervalo"*) em *mm* e a reconstrução tridimensional final (Figura 26). Foram considerados como limites cardíacos em topografia inferior a relação com o diafragma, em topografia superior a saída da artéria pulmonar e lateralmente os pulmões.Ao final da delimitação do último plano, pôde-se editar todos os planos anteriores de forma a se fazer as correções necessárias. Repetiu-se a metodologia nos 303 blocos cardíacos fetais adquiridos.

As análises volumétricas foram realizadas *off line* com o uso do software SonoView Pro versão 1.03 (Medison, Seoul, Korea).

Para 30 pacientes aleatórias o examinador principal (EQSB) realizou duas medidas seguidas do volume cardíaco fetal. Um segundo examinador (HJFM), com experiência, formação e titulação semelhantes ao examinador principal realizou uma medida do volume cardíaco fetal de cada um das mesmas gestantes. Este desconhecia os resultados do primeiro examinador.

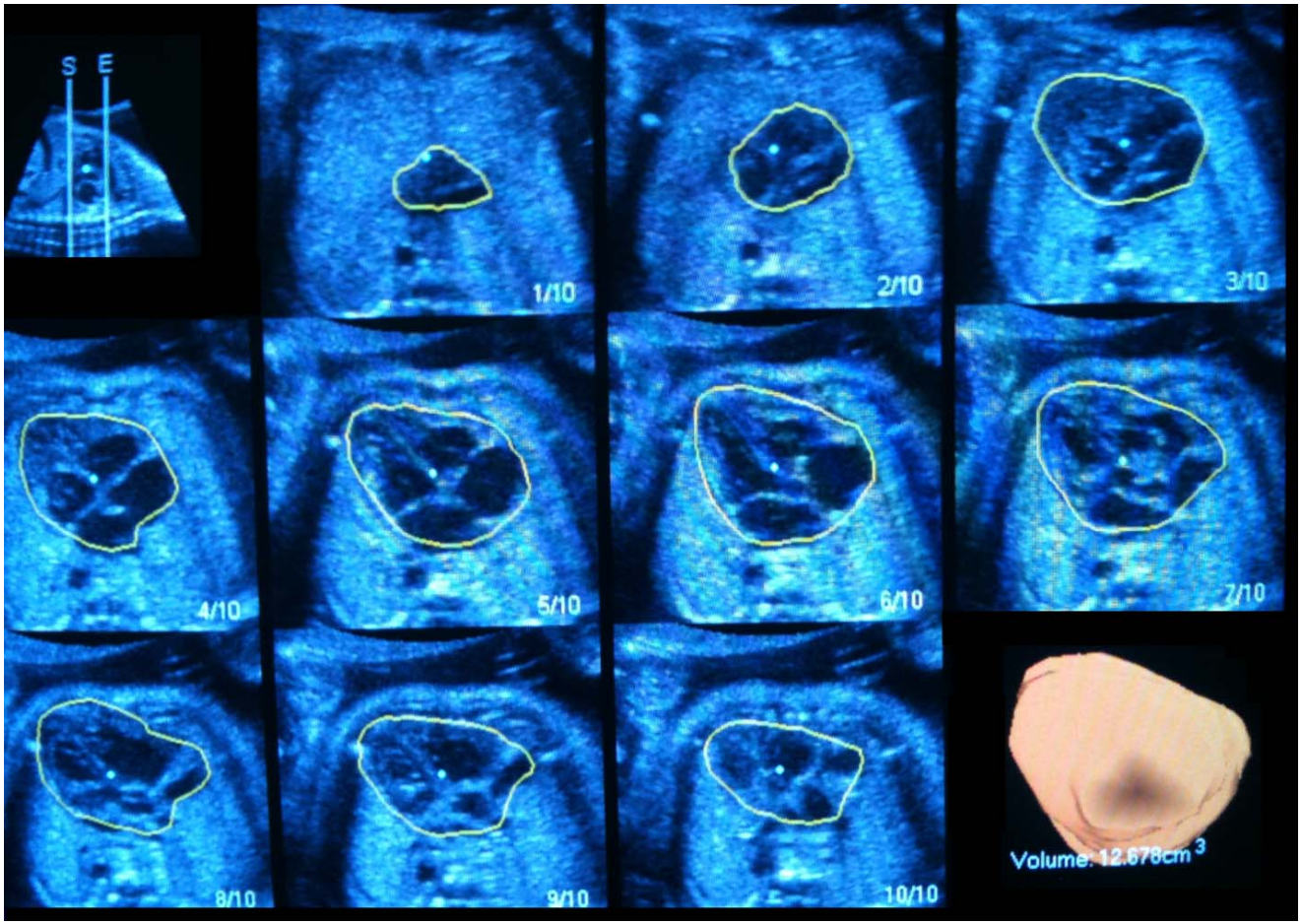

Figura 26 – Volume cardíaco fetal em gestante com 28 semanas: 10 planos paralelos e reconstrução cardíaca tridimensional com o respectivo volume no canto inferior direito da imagem.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.3.1 OPERACIONALIZAÇÃO DOS DADOS

Todos os dados foram armazenados em planilhas do programa Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) e analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 15.0 para Windows (SPSS Int., Chicago, IL, USA).

5.3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA NA VALIDAÇÃO DO MÉTODO XI VOCAL™

A validade, que consiste na correlação da medida obtida pelo método estudado com o volume real da estrutura, foi determinada comparando-se a porcentagem de diferença entre o volume calculado e o volume real, o teste de *t*-Student pareado (p), a diferença média e o coeficiente de correlação intraclasse (CCI), para cada método estudado. O CCI é definido como a razão da variância entre os grupos pela variância total. Valores de CCI . 0,80 são considerados de excelente confiabilidade.

A reprodutibilidade, que consiste na capacidade de um teste dar o mesmo resultado em diferentes ocasiões (variabilidade intraobservador), ou

entre diferentes observadores (variabilidade interobservador), foi calculada utilizando o teste de *t*-Student pareado (p) e o coeficiente de correlação intraclasse (CCI). Os gráficos de dispersão e de Bland-Altman[54] foram utilizados para avaliar a distribuição das medidas intra e interobservador. O método de Bland-Altman consiste em se avaliar a diferença média entre duas medidas obtidas por dois métodos com limites de concordância de 95% e desvio padrão (DP) de ±1,96 da média. Este gráfico permite avaliar a relação das discordâncias com as medidas avaliadas.

Para a comparação do método XI VOCAL^{TM} com os métodos Multiplanar e VOCAL^{TM}, utilizou-se o teste *t*-Student pareado (p), a diferença média e o CCI. A análise dos volumes obtidos entre os diferentes números de planos do método XI VOCAL^{TM} (5, 10, 15 e 20 planos) foi também realizada pelo teste de *t*-Student pareado (p), diferença média e CCI. Adotou-se o nível de significância (*p*) de 5% para todas as análises.

5.3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA NA CONSTRUÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA VOLUME CARDÍACA

Primeiramente foram descritas as variáveis do estudo. Foram avaliadas as seguintes variáveis maternas:

- Idade;
- Raça;
- Paridade.

Foram ainda avaliadas as seguintes variáveis fetais:

- Sexo;
- Idade gestacional (IG);
- Frequência cardíaca fetal (FCF);
- Diâmetro biparietal (DBP);
- Circunferência abdominal (CA);
- Comprimento do fêmur (CF);
- Peso fetal estimado (PFE);
- Distância entre as extremidades cardíacas (*distância*);
- Espessura das secções (*intervalo*).

Para as variáveis maternas foram analisadas as freqüências absolutas e relativas para raça e paridade e a média e o desvio padrão para a idade.

Das medidas fetais descreveu-se o comportamento do peso dos fetos, da *distância* e *intervalo* cardíacos com medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo).

Para confecção dos intervalos de referência para volume do coração fetal em função da idade gestacional foi realizado modelo de regressão linear ponderada[55], com polinômio de segundo grau, pois a variabilidade do volume do coração aumenta conforme aumento da idade gestacional (igualdade de variâncias ou teste de homocedasticidade de Levene $p < 0,05$). Foi verificada a adequação do modelo ajustado com uso de análises de resíduos e calculado o índice de determinação do mesmo. Ainda, na avaliação da adequação do modelo, os valores foram expressos em *z-score*.

Construiu-se também percentis 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 para volume cardíaco corrigido para cada semana de gestação.

Para ilustração dos resultados utilizou-se de gráficos de dispersão com os respectivos intervalos de referência e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA NA REPRODUTIBILIDADE DO MÉTODO PARA VOLUME CARDÍACO FETAL

A reprodutibilidade foi calculada utilizando o teste de *t*-Student pareado (*p*) e o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e os gráficos de Bland-Altman[53]. Os gráficos de Bland–Altman foram utilizados para avaliar a distribuição das medidas intra e interobservador. Em todas as análises utilizou-se nível de significância de 5%.

6. RESULTADOS

6.1 VALIDAÇÃO DO MÉTODO XI VOCAL™

O volume real das estruturas analisadas neste estudo, calculado pela técnica modificada de deslocamento de água de Arquimedes, foram os seguintes: 16cm³ para esfera; 31cm³ para cilindro regular; 35cm³ para cilindro irregular.

Cada objeto foi medido duas vezes por cada método para o cálculo do volume pelo US3D, por dois observadores diferentes, com dados blindados entre si, sendo realizado um total de 36 medidas por cada um dos observadores.

Foram calculados a média e o desvio-padrão para as medidas realizadas, além da porcentagem da medida do volume calculado em relação ao volume real, a fim de obter a diferença percentual das medidas realizadas por cada técnica em relação ao volume real da estrutura (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise descritiva dos volumes das estruturas pelos diferentes métodos

		Observador 1		Observador 2	
		% em relação ao volume real	Desvio padrão	% em relação ao volume real	Desvio padrão
Esfera	Multiplanar	100,60%	0,14	97,80%	0,07
	VOCAL™ (30°)	101,50%	0,35	107,80%	0,14
	XI VOCAL™ 5 planos	102,00%	0,07	99,00%	0,78
	XI VOCAL™ 10 planos	100,60%	0,28	101,80%	0,57
	XI VOCAL™ 15 planos	101,00%	0,21	102,00%	0,07
	XI VOCAL™ 20 planos	101,50%	0,35	99,00%	0,49
Cilindro Regular	Multiplanar	107,50%	0,07	105,10%	1,27
	VOCAL™ (30°)	105,60%	0,35	103,87%	1,13
	XI VOCAL™ 5 planos	103,20%	0,14	104,00%	0,07
	XI VOCAL™ 10 planos	98,80%	0,78	99,80%	0,49
	XI VOCAL™ 15 planos	99,70%	0,14	99,83%	0,64
	XI VOCAL™ 20 planos	98,38%	0,99	100,80%	1,06
Cilindro Irregular	Multiplanar	107,10%	0,71	109,40%	0,42
	VOCAL™ (30°)	107,50%	0,21	106,70%	0,21
	XI VOCAL™ 5 planos	100,80%	0,57	101,70%	0,14
	XI VOCAL™ 10 planos	100,00%	0,85	99,40%	0,71
	XI VOCAL™ 15 planos	100,80%	0,14	99,00%	0,00
	XI VOCAL™ 20 planos	103,70%	0,85	104,70%	0,07

6.1.1 VALIDADE

Analisando-se as porcentagens das medidas obtidas em relação ao volume real, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os volumes obtidos pelos métodos multiplanar, VOCAL^{TM} 30^0 e XI VOCAL^{TM} com 5, 10, 15 e 20 planos, para as três estruturas estudadas (esfera, cilindro regular, cilindro irregular). Observou-se que a maioria das medidas realizadas por ambos observadores tenderam a superestimar o volume real no caso da esfera e cilindro irregular, em média 2,89%. No caso do cilindro regular, as medidas foram superestimadas apenas nos métodos multiplanar, VOCAL^{TM} 30^0 e XI VOCAL^{TM} 5 planos, em média 5,4%. Para o XI VOCAL^{TM} 10, 15 e 20 planos, as medidas foram subestimadas no cilindro regular por ambos observadores, em média 1,04%. Os métodos VOCAL^{TM} 30^0 e multiplanar apresentaram maior tendência a superestimar as medidas quando comparado ao XI VOCAL^{TM}, principalmente para as estruturas com forma mais irregular (cilindro regular e cilindro irregular) (Tabela 1).

O Teste de t-Student pareado, a diferença de média e o CCI mostraram forte correlação entre as medidas realizadas por todos os métodos e o volume real da estrutura (Tabela 2). No entanto, observou-se que a técnica XI VOCAL^{TM} em 10 planos apresentar boa acurácia quando comparado aos demais métodos (diferença média de 0,18cm^3, CCI=0,998, com IC (95%)[0,993;0,999]), sem comprometimento do tempo de exame. Não houve avaliação do tempo, mas a técnica com 15 planos, discretamente mais sensível, demanda cinco medidas excedentes.

Tabela 2 – Resultado dos testes de validade dos diferentes métodos para cálculo volumétrico pela US3D

Métodos	Diferença média (cm^3)	Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI), com IC (95%)
XI VOCAL™ (5 planos)	0,71	0,998(0,992;0,999)
XI VOCAL™ (10 planos)	0,18	0,998 (0,993;0,999)
XI VOCAL™ (15 planos)	0,17	0,999 (0,996;1,000)
XI VOCAL™ (20 planos)	0,67	0,997 (0,989;0,999)
VOCAL™ (30 graus)	1,58	0,997 (0,990;0,999)
MULTIPLANAR	1,58	0,994 (0,997;0,998)

6.1.2 REPRODUTIBILIDADE

Todas as técnicas mostraram-se altamente reprodutíveis.

Na análise da variabilidade interobservador, o Teste de t-Student pareado mostrou não haver diferença estatisticamente significante interobservadores (p=0,432), com CCI demonstrando forte correlação entre os observadores (CCI=0,998(0,997;0,999), com IC (95%)). Esta boa correlação entre os observadores é bem ilustrada pelo gráfico de dispersão para as medidas dos cilindros (Figura 27).

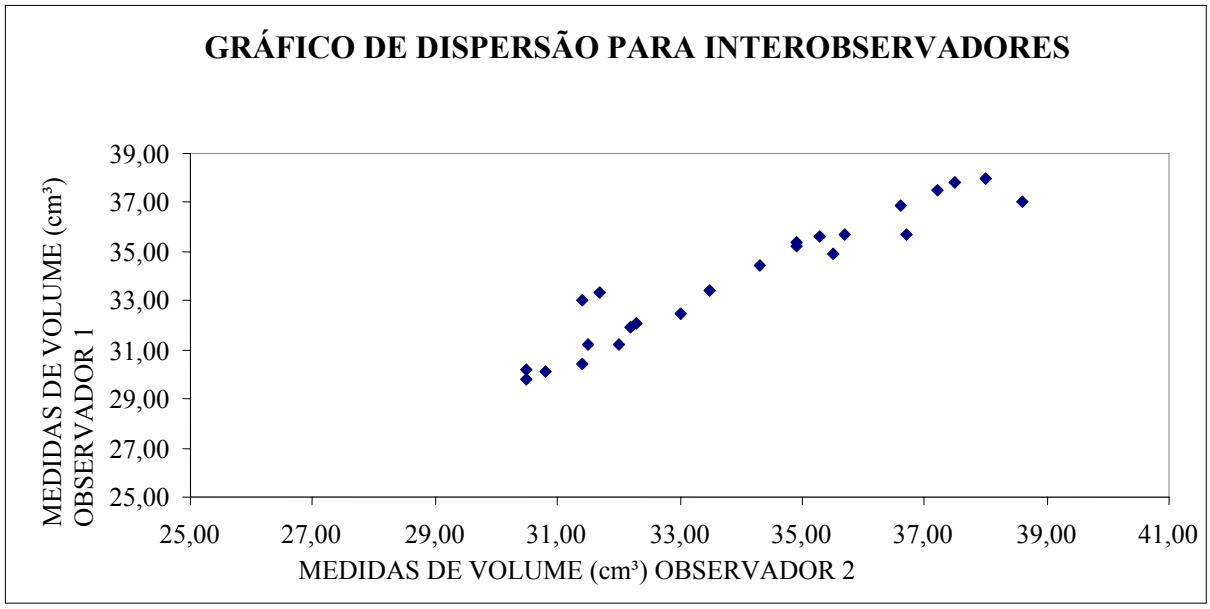

Figura 27 – Gráfico de dispersão de medidas realizadas por dois observadores diferentes, para cilindros regulares e irregulares.

Pelo gráfico de Bland-Altman (Figura 28), observa-se que a maioria dos pontos, que representam a diferença entre as médias, se encontra dentro do IC, (apenas um ponto está fora do IC, equivalendo 2,7% da amostra), mostrando que não há diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$). Evidencia-se uma boa concordância intraobservador, com a média das diferenças de 0,14cm³, com IC (95%) [-1,06;+1,06].

Na análise da variabilidade intraobservador, o Teste de t-Student pareado mostrou não haver diferença estatisticamente significante intraobservador ($p=0,898$), com CCI apresentando haver forte correlação intraobservador (CCI=0,998(0,995;0,999), com IC (95%)). Esta boa correlação é bem ilustrada pelo gráfico de dispersão (Figura 29).

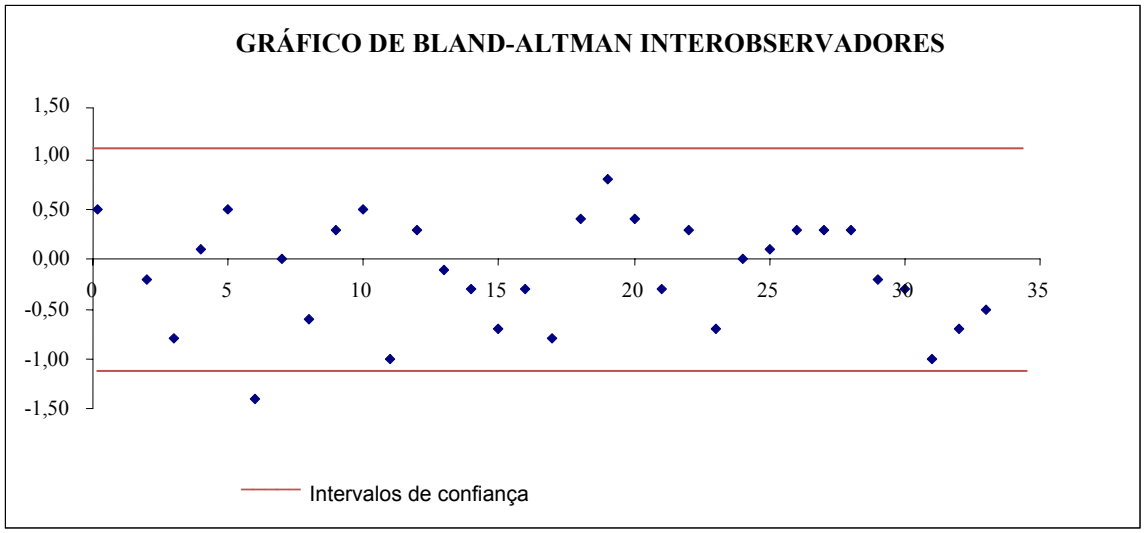

Figura 28 – Gráfico de Bland-Altman para diferença entre as médias das medidas de dois observadores diferentes.

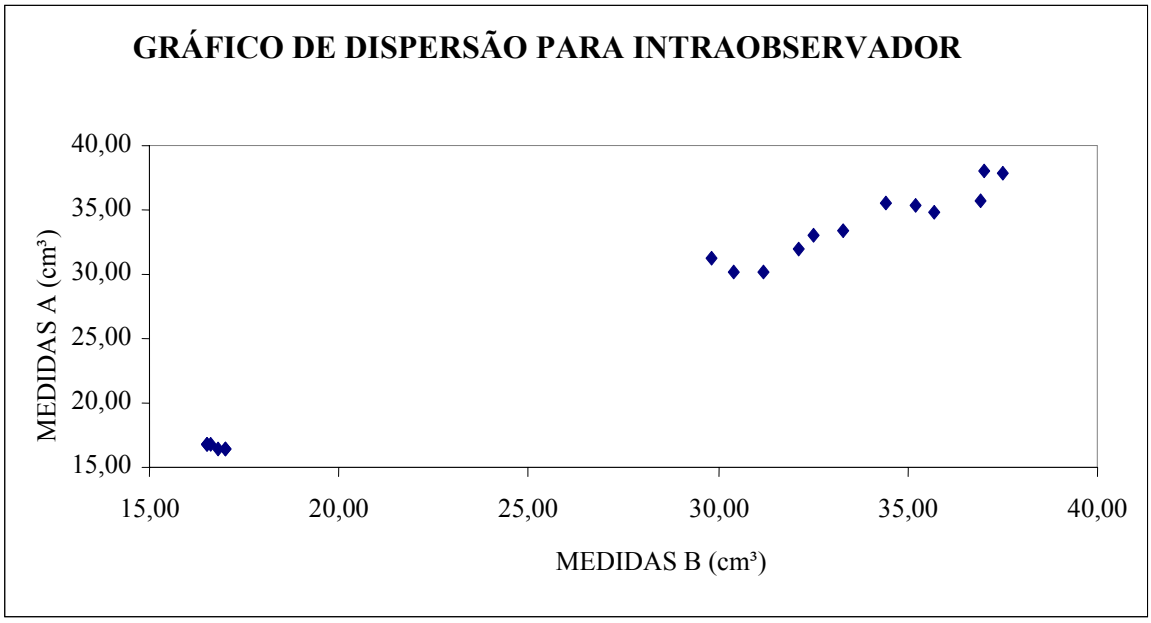

Figura 29 – Gráfico de dispersão de medidas realizadas por um mesmo observador.

Pelo gráfico de Bland-Altman (Figura 30), observa-se que todos os pontos se encontram dentro do intervalo de confiança (p<0,005). Evidencia-se uma boa concordância intraobservador, com a média das diferenças de 0,02 cm³, com IC (95%): [-1,43;+1,43].

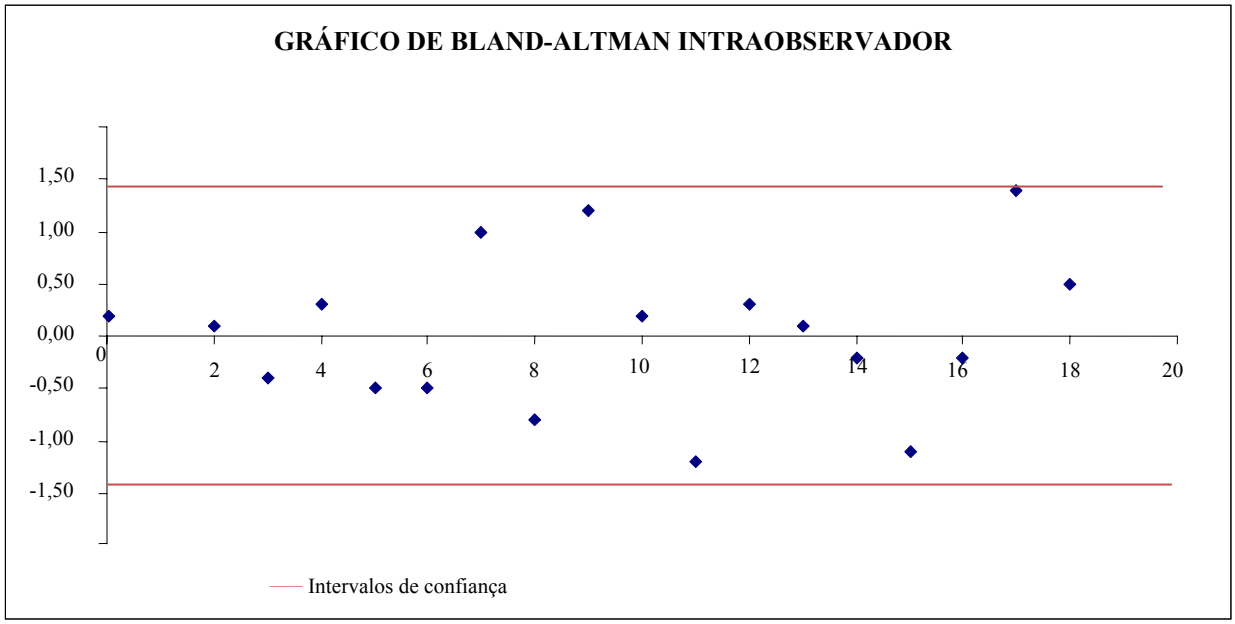

Figura 30 – Gráfico de Bland-Altman para diferença entre as médias das medidas de um mesmo observador.

6.1.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS XI VOCAL™ E MULTIPLANAR

As medidas realizadas pelo método XI VOCAL™ com 5, 10, 15 e 20 planos mostraram-se semelhantes às realizadas pelo método Multiplanar (com 5 mm de distância entre os planos), com teste de *t*-Student pareado

evidenciando não haver diferença estatisticamente significantes entre elas (=0,165), com diferença média de 1,608 cm^3. O CCI mostrou forte correlação entre as medidas realizadas pelos dois métodos (CCI=0,998(0,995;0,999), com IC (95%). Observou-se, no entanto, uma tendência da técnica XI VOCAL™ ser mais acurada, com a técnica Multiplanar tendendo a superestimar o volume calculado das estruturas com forma mais irregular (cilindro regular e cilindro irregular) (Tabela 1).

6.1.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS XI VOCAL™ E VOCAL 30^0

O teste de *t*-Student pareado mostrou que as medidas realizadas por ambas as técnicas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, com CCI mostrando forte correlação entre as técnicas (CCI=0,996(0,987;0,999), com IC (95%)). Entretanto, apesar da forte correlação entre as medidas, observou-se uma tendência do VOCAL™ 30^0 a superestimar o volume das estruturas, principalmente para aquelas com forma mais irregular, com a diferença de porcentagem do volume obtido em relação ao volume real atingindo 7,8% na técnica VOCAL™ 30^0 enquanto na técnica XI VOCAL™ este valor atingiu o máximo de 4% (Tabela 1).

6.1.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES PLANOS DO MÉTODO XI VOCAL™

A técnica se mostrou reprodutível nos diferentes números de planos, com o teste de t-Student pareado mostrando não haver diferença estatisticamente significativa interobservadores (p = 0,432) e intraobservador (p = 0,898). O CCI apresentou forte correlação entre os observadores (CCI=0,998(0,997;0,999) com IC (95%)) e intraobservador (ICC=0,998(0,995;0,999) com IC(95%)). O método mostrou-se válido para todos os planos, com diferença de porcentagem máxima de 4,0% em relação ao volume real e uma forte correlação entre o valor real e o obtido nos diferentes planos (5 planos: (ICC=0,998 (0,992;0,999) com IC (95%)); 10 planos: (ICC=0,998 (0,993;0,999) com IC(95%)); 15 planos: (ICC=0,999 (0,996;1,000) com IC (95%)) e 20 planos: (ICC=0,997 (0,989;0,999) com IC (95%)). No entanto, observou-se tendência da técnica XI VOCAL em 10 e 15 planos apresentar maior validade quando comparado aos demais métodos, com diferença média menor para todos objetos mensurados (Tabela 2).

6.2 CONSTRUÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DE VOLUME CARDÍACO FETAL

6.2.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Trezentas e três gestantes foram incluídas no estudo, com idade entre 14 e 39 anos (média de 26,6 anos, com desvio padrão de 5,86). Quanto à paridade, a maior parte das gestantes estava na 1ª gestação (Tabela 3). Foram excluídas 12 pacientes de um total de 315 gestantes avaliadas. O motivo de exclusão foi dificuldade técnica de visibilização da morfologia cardíaca adequada à coleta do bloco tridimensional (nove casos), perda do seguimento após o nascimento (dois casos) e diagnóstico de CIV muscular (um caso). Isto resultou em cerca de 3,81% de perda com a metodologia proposta.

Em relação às raças, houve um equilíbrio percentual de gestantes da raça branca e negra/parda na amostra, com uma participação discreta das raças amarelas e indígenas no estudo (Tabela 4).

Tabela 3. Paridade das gestantes avaliadas.

Variável	N	%
Paridade		
Primípara	168	55,4
Não-primípara	135	44,6
Total	**303**	**100**

Legenda:
N= pacientes