

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

O ESTUDO DOPPLER DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL E DA ARTÉRIA
UMBILICAL NA ROTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS
AMNIÓTICAS PRÉ-TERMO

Ana Lúcia Letti Müller

Orientador: Prof. Dr. José Antonio de Azevedo Magalhães

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 2009

*"Talvez fosse melhor dizer
que os tempos são:
o presente do passado,
o presente do presente,
o presente do futuro.*

E eles estão na alma; não os vejo alhures.

*O presente do passado é a memória,
o presente do presente é a percepção,
o presente do futuro é a expectativa."*

Santo Agostinho

Dedico esta tese de doutorado àquelas pacientes,
que confiam no nosso trabalho e reconhecem toda a nossa dedicação,
que estão sempre dispostas a colaborar com nossas pesquisas,
porque também acreditam que é com esforço e parceria
que se alcançam as melhores conquistas e resultados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização e conclusão desta tese e em especial:

Ao Prof. Dr. José Antonio de Azevedo Magalhães, pela oportunidade de realizar este trabalho com liberdade, pela orientação, apoio e crença nas idéias que temos com relação à Medicina Fetal;

À Dr^a. Patrícia de Moura Barrios, pelos ensinamentos com relação à cardiologia e ecocardiografia fetal, pela revisão e apontamentos em todo o desenvolvimento da tese, uma verdadeira co-orientação;

Aos colegas que participam da Reunião Semanal da Medicina Fetal, pelas inúmeras vezes que viram e ouviram sobre o projeto de pesquisa e a tese, e por todas as opiniões, críticas e palavras de incentivo;

Aos meus colegas de plantão – médicos contratados e residentes - do Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tiveram a paciência de me ouvir falar do trabalho, que deram palpites, questionaram e apoiaram na inclusão das pacientes, em especial à Dr^a. Edimárlei Gonsales Valério, minha querida colega de “tudo” (faculdade, residência, plantão, consultório, posto de saúde), por estar sempre lá;

À Prof^a. Lúcia Maria Kliemann e ao Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela imensa colaboração e disposição;

Aos professores e colaboradores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, por tornar possível a realização desta tese de doutorado;

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo auxílio financeiro a este trabalho;

À minha família pelo carinho e pela companhia de todos os momentos.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	04
Lista de Símbolos e Abreviaturas.....	07
Resumo.....	09
Introdução.....	12
Revisão da Literatura.....	16
1. Rotura Prematura das Membranas Amnióticas (ROPREMA).....	16
1.1. Definição e Relevância.....	16
1.2. Fatores de Risco e Etiologia.....	17
1.3. ROPREMA e Prematuridade.....	18
1.4. ROPREMA e Infecção.....	19
2. Corioamnionite.....	20
2.1. Definição e Relevância.....	20
2.2. Diagnóstico e Consequências.....	22
3. Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal (SRIF).....	31
3.1. Definição e Relevância.....	31
3.2. Diagnóstico e Fisiopatologia.....	33
3.3. Consequências da SRIF.....	35
4. Manejo da ROPREMA.....	37
4.1. Manejo Expectante X Parto Imediato.....	37
4.2. O Uso de Antibióticos.....	40
4.3. O Uso de Corticóide.....	42
4.4. Rastreamento do Comprometimento Fetal.....	42
5. A Ecocardiografia Fetal na ROPREMA.....	44
5.1. Considerações Gerais.....	44
5.2. Avaliação da Função Cardíaca Fetal.....	45
5.3. O Índice Tei – Índice de Desempenho Miocárdico.....	48
6. O Estudo Doppler da Artéria Umbilical na ROPREMA.....	51
6.1. Conceitos Gerais.....	51
6.2. O Doppler da Artéria Umbilical.....	53
6.3. Perspectivas do Doppler na ROPREMA.....	56
Referências Bibliográficas.....	58

Objetivos.....	65
Artigo em Inglês -	66
Considerações Gerais.....	92
Anexo 1 – Protocolo.....	95
Anexo 2 – Termo de Consentimento Informado: Pacientes.....	100
Anexo 3 – Termo de Consentimento Informado: Controles.....	101
Anexo 4 – Financiamento.....	102

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

A	Nº. abortos
ACOG	The American College of Obstetrics and Gynecology
ATB	Antibiótico
BPP	Biophysical Profile
C	Nº. cesáreas
CI	Confidence Interval
CO	Centro Obstétrico
CTG	Cardiotocografia (cardiotocography)
CTI	Centro de tratamento intensivo
D	Diástole (diastolic)
DCP	Desproporção céfalo-pélvica
DPP	Descolamento prematuro de placenta
ET	Ejection time
FCF	Frequência cardíaca fetal
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
FNT	Fator de necrose tumoral
G	Nº. gestações
GA	Gestational age
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	Hematoxylin/eosin
ICT	Isovolumetric contraction time
IG	Idade gestacional
IL	Interleucina (interleukin)
ILA	Índice de líquido amniótico
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
IRT	Isovolumetric relaxation time
IUD	Intrauterine device
LA	Líquido Amniótico

LV	Left ventricle
MAP	Cardiotocografia anteparto
NB	Newborn
ORACLE	Oracle collaborative group
P	Nº. partos
PBF	Perfil biofísico fetal
PMN	Polimorfonucleares
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PROM	Premature Rupture of Membranes
RN	Recém-nascido
ROPREMA	Rotura Prematura das Membranas Amnióticas
RV	Right ventricle
S	Sístole (sistolic)
SFA	Sofrimento fetal agudo
SRIF	Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal
TCI	Tempo de contratilidade isovolumétrica
TE	Tempo de ejeção
TPP	Trabalho de parto prematuro
TRI	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A conduta padrão para gestante com Rotura Prematura das Membranas Amnióticas (ROPREMA) com idade gestacional (IG) inferior a 34 semanas, sem trabalho de parto e sem evidências clínicas de infecção ou sofrimento fetal é a expectante, onde a interrupção só é feita quando se identificam sinais de infecção ou comprometimento fetal, pois as complicações da prematuridade pesam mais. No feto, a infecção intrauterina é também conhecida como Síndrome de Resposta Inflamatória Fetal (SRIF). Já se sabe que em mais de 50% dos casos de ROPREMA pré-termo os fetos desenvolverão a SRIF, e identificá-la torna-se importante no manejo das complicações neonatais. Alguns estudos têm demonstrado que a interrupção da gestação antes das 34 semanas pode ser benéfica para fetos já atingidos pela infecção, não diagnosticada pelos métodos atualmente usados.

Objetivos: Verificar se existe associação entre as alterações do Doppler cardíaco e da artéria umbilical e a SRIF, confirmada por sepse neonatal e corioamnionite histológica em pacientes com ROPREMA pré-termo, para interferência no manejo expectante.

Métodos: Realizado estudo de coorte controlado com pacientes com gestação única, maiores de 18 anos, com ROPREMA confirmada, atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CO – HCPA), com IG entre 24 a 33 semanas e 4 dias, que internaram para conduta expectante, no período de outubro de 2007 a março de 2008. A conduta incluiu uso de corticóide, rastreamento de infecções através do hemograma e realização de perfil biofísico fetal (PBF) diário nestas pacientes de acordo com a rotina. Além

disso, realizou-se ecocardiografia fetal com Doppler e estudo Doppler da artéria umbilical a cada 7-10 dias até a interrupção da gestação. Os controles foram pacientes com gestação única de evolução normal, com a mesma IG e com pré-natal em unidade básica de saúde, incluídas com a realização da ecocardiografia fetal, acompanhadas até o nascimento. As placentas com seus anexos foram enviados para exame histopatológico e foram acompanhados os recém-nascidos (RNs) para investigação do diagnóstico de sepse neonatal.

Resultados: Foram incluídas 15 pacientes com ROPREMA pré-termo (grupo 1) e 15 controles (grupo 2). A sepse neonatal foi diagnosticada em 73,3% e a corioamnionite histológica confirmou-se como marcador para a SRIF em 86,7% das pacientes do grupo 1 versus 6,7% de sepse e 26,7% de corioamnionite no grupo 2 ($P < 0,001$ e $0,003$, respectivamente), onde também houve casos de ROPREMA a termo, com indução imediata do parto. No grupo 1, o PBF só foi alterado em 30% das pacientes, o hemograma mostrou-se infeccioso em 35%, a infecção ovular clínica só foi diagnosticada em 20%, e 27,3% dos RNs sépticos tiveram sua gestação interrompida somente pela IG limite de 34 semanas. Os parâmetros do Doppler cardíaco como o tempo de ejeção e o índice Tei (índice de desempenho miocárdico) do ventrículo esquerdo mostraram diferença significativa entre os grupos ($P=0,003$ e $0,007$ respectivamente). O índice Tei foi mais alto no grupo 1 do que no grupo 2 ($0,628 \times 0,508$), onde o valor dos controles normais foi semelhante aos valores encontrados na literatura. A média do índice de resistência (IR) da artéria umbilical das pacientes do grupo 1 foi estatisticamente diferente da média utilizada nos exames de ultrassonografia na população, considerando-se a amostra de controles representativa da mesma ($0,661 \times 0,611$; $P=0,02$). No

grupo 1, o IR também mostrou diferença significativa entre os RNs sépticos e os não-sépticos (0,692 x 0,576; P=0,003). Os valores do IR da artéria umbilical das pacientes com ROPREMA cujos RNs foram diagnosticados com sepse neonatal estavam no limite superior da normalidade deste índice de acordo com os achados da literatura.

Conclusões: O estudo demonstrou que existem alterações do Doppler cardíaco e da artéria umbilical em pacientes com ROPREMA pré-termo, possivelmente relacionadas com a presença de comprometimento inflamatório fetal confirmado pelo diagnóstico de corioamnionite e sepse neonatal. Este achado pode interferir na atual conduta utilizada no manejo expectante da ROPREMA pré-termo, levando à interrupção da gestação antes de 34 semanas.

INTRODUÇÃO

A Rotura Prematura das Membranas Amnióticas pré-termo (ROPREMA) ou Bolsa Rota pré-termo é uma das causas mais importantes de morbimortalidade perinatal mundial. Ocorre em cerca de 3% das gestações e é responsável por aproximadamente um terço de todos os nascimentos prematuros (1) . Como a ROPREMA é uma das patologias obstétricas mais frequentemente associadas com o parto pré-termo, pode determinar complicações neonatais que exigem o tratamento dos recém-nascidos (RNs) em Centros de Tratamento Intensivos (CTIs) (2) . Este risco tem sido fundamentalmente relacionado com a prematuridade pulmonar fetal e com a invasão microbiana da cavidade amniótica, que ocorre em cerca de 30% das gestantes com ROPREMA no início do quadro e em 75% delas no momento do parto, e pode ser seguida de infecção intrauterina (ovular ou corioamnionite) (2-4) .

A corioamnionite representa a resposta à invasão microbiana da cavidade amniótica. Histologicamente significa a infiltração inflamatória do córion e do âmnio nas membranas placentárias causadas por esta invasão. A corioamnionite tem sido confirmada nos estudos em até 46% dos casos de ROPREMA, através da identificação da funisite e da vasculite coriônica (5, 6) e pode estar associada com as consequências da infecção intrauterina no recém-nascido: sepse, broncopneumonia, enterocolite necrotizante, danos neurológicos e enfermidade crônica pulmonar, ou seja, maior morbidez neonatal (7, 8). A infecção intra-amniótica promove uma resposta decidual com produção de interleucinas (IL) do tipo 1 β , 6 e do fator de necrose tumoral (FNT). As membranas amnióticas também são sítios de produção de citocinas, induzindo a atividade da colagenase e biossíntese de prostaglandinas. Desta forma, a mediação feita pelas citocinas estimula a contração uterina e o

trabalho de parto prematuro (9). Jun e colaboradores descreveram que a presença de IL 6 tem relação com a invasão microbiana e com a ocorrência de complicações neonatais significantes na ROPREMA; no líquido amniótico tem 92% de sensibilidade e 78% de especificidade na identificação de culturas positivas, com maior taxa de funisite (10). Na revisão de literatura realizada, está descrito que tais marcadores dos processos inflamatórios e infecciosos intrauterinos apresentam uma forte associação com a presença da corioamnionite histológica, reforçando a hipótese de que esta talvez seja um dos principais marcadores da infecção intrauterina fetal, a Síndrome de Resposta Inflamatória Fetal (SRIF), fator de risco destacado para a sua morbidez (3, 4, 11-17).

A SRIF se caracteriza por envolvimento multiorgânico e é marcada pela IL 6 elevada no plasma de fetos com ROPREMA e funisite/ vasculite coriônica (11). Entretanto, a coleta de sangue fetal é feita de maneira invasiva para seu diagnóstico, e a identificação histológica somente é obtida posteriormente ao nascimento, de forma tardia. Tem sido descrito que, na SRIF, o coração é um dos principais órgãos-alvo da ativação imunológica sistêmica e ao ser atingido colabora para gerar as complicações relativas à Síndrome (4). Os fetos desenvolvem alterações da função cardíaca fetal com aumento da complacência do ventrículo esquerdo (4) e seu diagnóstico pode ser efetuado através de método não invasivo e ainda na vida fetal. Já se sabe que em mais de 50% das ROPREMAS os fetos desenvolverão a SRIF (3, 4), e, identificá-la, torna-se importante no manejo das complicações neonatais.

A conduta padrão para gestante com ROPREMA com idade gestacional (IG) inferior a 34 semanas, sem trabalho de parto e sem evidências clínicas de infecção ou sofrimento fetal, é a expectante, ou seja, ao avaliar o risco/benefício da manutenção/interrupção da gestação, levam-se em conta as complicações da

INFECÇÃO X PREMATURIDADE, onde neste momento as complicações da prematuridade pesam mais (9). Tais complicações são responsáveis pela maior parte de morbidez e morte perinatal em RNs sem anomalias, e estão associadas com mais de 70% dos óbitos fetais e neonatais. Ao se rastrear a infecção durante o período de ROPREMA, além do diagnóstico clínico, utiliza-se exames laboratoriais mais avaliação do bem-estar fetal com o uso do Perfil Biofísico Fetal (PBF), que se altera em casos de infecção intrauterina (18, 19). Para este rastreamento, o PBF tem sido atualmente considerado um pobre preditor da corioamnionite histológica ou infecção fetal, pois tem valores preditivos positivo e negativo em torno de 45% (20, 21), embora sua sensibilidade e especificidade sejam boas segundo alguns autores (20, 22-24). Já se sugere a incorporação de outros meios diagnósticos para melhor avaliar e prevenir os resultados adversos fetais (25).

O ecocardiograma com Doppler a cores pode avaliar as funções do coração na sístole e na diástole. A disfunção miocárdica tem sido reconhecida como uma das causas de insuficiência cardíaca no feto. De acordo com a literatura, na ROPREMA os fetos teriam alteração da função diastólica e modificação destas ondas de fluxo sanguíneo causadas pelo mecanismo compensatório de defesa contra a inflamação. Tem sido demonstrado que, através do estudo ecocardiográfico fetal, podem-se prever resultados perinatais desfavoráveis, ao se avaliar a função cardíaca e suas alterações, com análise dos fluxos através das válvulas cardíacas realizado com o Doppler pulsado (4, 26). As alterações representariam um mecanismo de compensação semelhante aos adultos com sepse. Na sepse fetal a depressão miocárdica pode levar à morte (4). A cardiotocografia anteparto (MAP) e o PBF são úteis para detectar o feto com risco para infecção, mas não são suficientes para caracterizar a resposta cardiovascular à infecção/inflamação. O futuro da

sobrevivência fetal poderia incluir parâmetros da função cardíaca, principalmente nos muito prematuros, o que é a principal proposta desta tese.

O estudo Doppler da artéria umbilical é mais um método diagnóstico não invasivo utilizado para prever complicações perinatais. Tem mostrado um benefício importante para prognosticar o risco perinatal em gestantes com risco de insuficiência placentária, e seria um método adicional de avaliação das pacientes com ROPREMA, para prever o resultado adverso neonatal e a corioamnionite responsável pela SRIF (8). Quando se avalia o fluxo nas artérias umbilicais, está-se medindo a impedância no leito placentário, constituindo-se em teste indireto da função da placenta (27). Através deste estudo, avalia-se a função placentária e a capacidade de trocas fetais, que se altera em fetos comprometidos ou placentas deficientes (28). As alterações dos formatos de onda representam mau prognóstico, com repercussões clínicas e hemodinâmicas, significando obliteração da microcirculação placentária e podem ser vistas antes do feto apresentar sinais de sofrimento e alterar seus parâmetros na MAP (27). A função placentária pode se modificar como resposta à inflamação do componente fetal (29) e a corioamnionite pode contribuir para a injúria cerebral intrauterina através da trombose não-oclusiva coriônica e hipóxia crônica (12). Desta forma, as alterações do Doppler estão relacionadas com o pior prognóstico fetal, o que faz dele um possível método de associação diagnóstica do comprometimento neonatal nesta patologia.

A proposta deste estudo é encontrar marcadores preditivos de resultados perinatais adversos; embora a prematuridade tenha os piores desfechos, na SRIF estes são tão graves ou mais, justificando a interrupção da gestação nos casos de ROPREMA antes do previsto, o que já tem sido sugerido por alguns autores (30).

REVISÃO DA LITERATURA

1. ROTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS AMNIÓTICAS (ROPREMA)

1.1. DEFINIÇÃO E RELEVÂNCIA

A ROPREMA se refere à ruptura das membranas amnióticas antes do início das contrações uterinas que levam ao trabalho de parto; ROPREMA pré-termo é o termo usado quando a gravidez tem menos de 37 semanas. Ocorre em 3% das gestações e é responsável por um terço dos nascimentos prematuros. (1, 31) É considerada uma intercorrência obstétrica complexa, pois sua etiologia é pouco conhecida, seu diagnóstico é difícil e os riscos maternos e fetais são significativos (9). Além disto, o manejo está entre os assuntos mais controversos da medicina perinatal. Os principais pontos de discussão incluem:

- manejo expectante versus intervencionista;
- uso de tocolíticos;
- indicação de antibióticos profiláticos;
- tempo de administração de corticóide antenatal;
- métodos de diagnóstico de infecção materna e fetal;
- limite de IG para o manejo expectante.

As pacientes com ROPREMA que desenvolvem infecção têm diminuição da resposta à ocitocina, o que leva a partos mais prolongados, a aumentos nas taxas de cesariana e à bacteremia. Os RNs são prejudicados tanto pela prematuridade quanto pela infecção, com aumento da mortalidade, da síndrome de angústia respiratória e do baixo peso ao nascer (22, 23).

1.2. FATORES DE RISCO E ETIOLOGIA

Os principais fatores de risco para a ruptura das membranas antes do início do trabalho de parto são: história prévia de ROPREMA, infecção de trato genital, sangramento anteparto e fumo. Mulheres com história de ROPREMA pré-termo têm 13,5% de risco de repeti-la em gestação subsequente comparada com 4,1% de risco em mulheres sem história, e têm mais frequentemente micro-organismos patogênicos no líquido amniótico (LA) e corioamnionite histológica do que em gestantes com membranas íntegras (31). Outros fatores predisponentes: a incontinência istmo-cervical, a inserção baixa da placenta, macrosomia fetal, polidrâmnio e trabalho de parto prematuro (TPP) (9).

As principais hipóteses para as causas da ROPREMA giram em torno da infecção local prévia. Muitos dos micro-organismos que colonizam o trato genital inferior têm a capacidade de produzir fosfolipases, que estimulam a produção de prostaglandinas e ocasionam o início das contrações uterinas (31). Além disso, estes organismos podem causar a despolarização das fibras de colágeno através de liberação pela decídua de enzimas proteolíticas e de múltiplos mediadores inflamatórios capazes de causar danos às membranas amnióticas (9, 31). As IL1 β , IL6 e o FNT, entre outros, são alguns destes mediadores produzidos pela decídua na resposta imune à invasão bacteriana, sugerindo que as membranas amniocoriônicas também funcionam como sítio de produção de citocinas envolvidas nos processos fisiopatológicos da ROPREMA, da corioamnionite, do TPP e das complicações neonatais mais severas.

1.3. ROPREMA E PREMATURIDADE

O risco perinatal decorre fundamentalmente da prematuridade pulmonar e da ocorrência de corioamnionite e sepse neonatal (32).

A maioria das gestações com ROPREMA pré-termo evolui para o parto prematuro dentro de uma semana da ruptura. Os fetos e RNs têm maior morbidez e mortalidade do que a mãe. Os RNs prematuros são especialmente vulneráveis a uma variedade de problemas, tais como a Doença da Membrana Hialina, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e outras sequelas neurológicas, infecção (sepse, pneumonia, meningite) e enterocolite necrotizante. Estas complicações variam com a IG e são maiores na presença de corioamnionite (31, 33). As complicações da prematuridade são responsáveis pela maior parte da morbidez e morte perinatal em RNs sem anomalias. De modo geral, os problemas relacionados com nascimento pré-termo estão associados com mais de 70% dos óbitos fetais e neonatais. De acordo com Spara e colaboradores, sequelas a longo prazo da prematuridade contribuem para a demora no desenvolvimento neuropsicomotor, causam prejuízos auditivos e visuais, doenças pulmonares crônicas e paralisia cerebral; como a ROPREMA pré-termo é uma das patologias obstétricas mais frequentemente associada com o TPP, não surpreende que sua ocorrência determine complicações neonatais que exigem tratamento em CTIs (32).

Furman e colaboradores descrevem que a prevalência de morbidez neonatal associada com a ROPREMA é de 13 a 18% e a morbidez neonatal é afetada pela prematuridade, mais do que pela ocorrência da ruptura das membranas (34). Mas em pacientes com ROPREMA a incidência de morbidez neonatal grave pode chegar a 50% na presença da infecção intra-amniótica. De acordo com Newton, o aumento

da morbimortalidade neonatal parece ser inversamente relacionado com a IG no momento do parto (30).

1.4. ROPREMA E INFECÇÃO

A ROPREMA está tipicamente associada com breve latência entre a ruptura e o parto, com potencial aumentado para infecção perinatal e compressão intrauterina do cordão umbilical. Um terço das gestantes com ROPREMA pré-termo desenvolvem infecções sérias, tais como a infecção intra-amniótica, endometrite ou septicemia (31, 33). Tem sido descrito que na ROPREMA pré-termo, a infecção intra-amniótica clinicamente evidente pode ocorrer em 13 a 60% das vezes e a infecção pós-parto em 2 a 13%. A incidência de infecção aumenta com o decréscimo da IG na época da ruptura e com o exame digital vaginal. A presença de infecção materna traz um risco adicional de infecção neonatal. Infecção, acidentes de cordão e outros fatores contribuem com o risco de perda fetal após a ROPREMA pré-termo (33).

De acordo com Ovalle e colaboradores, a invasão microbiana da cavidade amniótica pode ocorrer em 30-50% das pacientes com ROPREMA. Em pacientes com ruptura pré-termo, a invasão por *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* ou *Haemophilus influenzae* está associada com alta frequência de desfechos adversos maternos e neonatais e morte neonatal (35). Além disso, Romero e outros acreditam que o início do TPP espontâneo na ROPREMA pré-termo tem sido considerado um indicador de infecção silente (36). Arada postulou que o primeiro estágio da infecção ascendente envolve a alteração e reposição da flora vaginal e cervical normal por organismos patológicos. Subsequentemente ocorrem invasão e proliferação na decídua, seguidas pelo desenvolvimento de corioamnionite e/ou vasculite fetal. Finalmente, as bactérias ou seus produtos

acessam ao feto diretamente do LA (nos pulmões) ou através dos vasos fetais. Tem sido sugerido que a interação entre o meio intrauterino e os micróbios e seus produtos inicia a produção de citocinas e liberação de prostaglandinas que são necessárias para a dilatação cervical e ativação do miométrio, resultando no TPP (37). A reação mais avançada à infecção foi encontrada quando a participação fetal no processo inflamatório foi evidenciada pelos critérios histológicos e bioquímicos. Esta reação fetal foi designada como Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal (SRIF).

2. CORIOAMNIONITE

2.1. DEFINIÇÃO E RELEVÂNCIA

A infecção intra-amniótica se refere à infecção do LA, membranas, placenta e/ou útero. Outros termos usados para descrever esta condição incluem corioamnionite, amnionite e febre intraparto. Pode acometer 50% dos partos prematuros antes de 30 semanas de gestação e também está associada com 20 a 40% dos casos de sepse neonatal precoce e pneumonia. Pode estar presente em até 40% das mulheres com ROPREMA (30).

Os riscos neonatais potenciais da infecção intra-amniótica são bem conhecidos. Alguns clínicos acreditam que, quanto mais tempo os fetos ficarem em um ambiente infectado, maior o risco de desenvolver infecção neonatal e complicações a curto e a longo prazo. A corioamnionite aumenta significativamente o risco de morbidez fetal e materna. O risco de sepse neonatal, convulsões neonatais, APGAR < 3 no 5º minuto estão aumentados. O risco de infecção fetal associado com

corioamnionite materna é de 10 a 20% (30). Em pacientes com ROPREMA a incidência de morbidez neonatal grave foi reportada como 50% em pacientes com infecção intra-amniótica e 18% sem infecção. O aumento da morbimortalidade neonatal parece ser inversamente relacionado com a IG no parto. Para Tanir e colaboradores, o maior determinante dos desfechos neonatais é a IG por si só (38). RNs prematuros de mães com corioamnionite têm maior morbidez que aqueles de mães sem corioamnionite. Complicações são mais comuns em prematuros e RNs de baixo peso com infecção intra-amniótica ou corioamnionite histológica. Newton descreveu que os RNs de baixo peso têm uma incidência alta significativa de sepse (16% X 4 %) e morte por sepse (10,8% x 0 %) (17, 30).

De acordo com Ogunyemi e colaboradores, a presença de corioamnionite histológica aumenta significativamente o TPP precoce e mortalidade neonatal. Achados de coagulação placentária e vascular aumentam o risco de enterocolite necrotizante. Corioamnionite histológica pode ser encontrada em 46% dos casos de ROPREMA pré-termo e 45% dos casos de TPP (6). Corioamnionite aguda tem sido reconhecida como um marcador histológico da infecção intrauterina e frequentemente associada com ROPREMA pré-termo, TPP e morte perinatal. Apesar da inflamação placentária não ser equivalente à infecção intrauterina, parece ter relação estreita com este compartimento (14). Em estudo realizado por Smulian e colaboradores, em pacientes com corioamnionite clínica a frequência de correlação histológica foi de 61,9% para a infecção materna e 60,5% para a sepse neonatal, sugerindo que outras causas não-inflamatórias possam causar os sinais e sintomas clínicos (39).

2.2. DIAGNÓSTICO E CONSEQUÊNCIAS

A corioamnionite clínica pode ser diagnosticada em 0,9 a 10,5% de todas as gestações (39). No diagnóstico, a presença de febre materna > de 38°C mais pelo menos duas das seguintes condições são necessárias (17, 30):

- leucocitose > 15000 células/ mm³;
- taquicardia materna > 100 bpm;
- taquicardia fetal > 160 bpm;
- hipertonicidade e irritabilidade uterina;
- LA fétido e/ou purulento.

São também encontrados (5):

- aumento de 20% na Proteína C Reativa;
- alterações do bem-estar fetal, como a diminuição da resposta auditiva provocada, ausência de acelerações transitórias, PBF com ausência de movimentos respiratórios e diminuição abrupta do LA.

Na Tabela 1 observa-se a frequência dos critérios para seu diagnóstico (17).

TABELA 1: Frequência de positividade dos critérios diagnósticos de Corioamnionite.

CRITÉRIO	FREQUÊNCIA (%)
Febre intraparto > 37,8°C	100
Taquicardia materna > 100 bpm	50-80
Taquicardia fetal > 160 bpm	40-70
Leucocitose (células/mm³):	
> 15000	70-90
> 20000	3-10
Líquido amniótico fétido	5-22
Hipertonia uterina	4-25

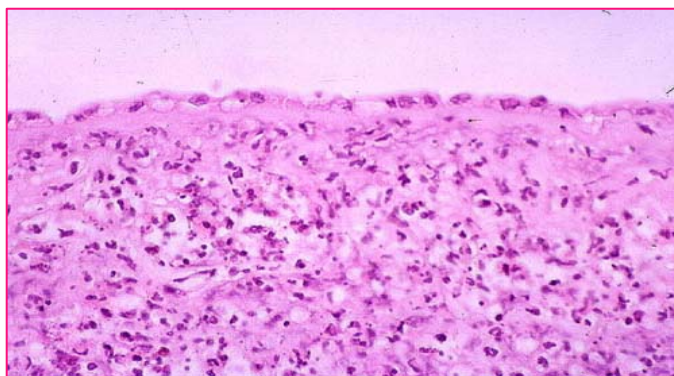
Adaptada de Newton, 2005.

De acordo com Ramos e colaboradores, o diagnóstico clínico (sinais e sintomas) de infecção intra-amniótica é realizado em um terço dos casos de ROPREMA pré-termo (22, 23). A infecção pode ser ou fator de risco ou resultado do TPP ou da ROPREMA. Newton relata que a IG precoce é um fator relacionado: IG da ROPREMA menor de 27 semanas se associa a 41% de infecção; de 28-36 semanas, 15% e no termo, 2% (30).

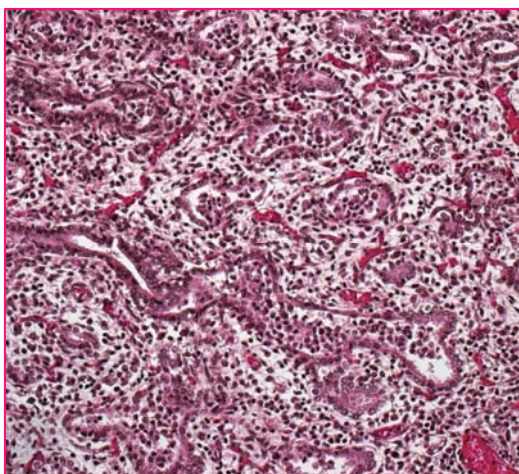
Tendo em vista a baixa incidência de corioamnionite clínica, a corioamnionite histológica tem sido amplamente usada em pesquisa para associação entre TPP e infecção subclínica (17). Segundo Perroni e colaboradores, apresenta também forte associação com os níveis de IL, tipos 1, 6 e 16, no LA e no sangue fetal, que são indicadores de processos inflamatórios/ infecciosos bastante utilizados para pesquisas (5). Inflamação (invasão leucocitária) do âmnio e córion (corioamnionite histológica) ou do cordão umbilical (funisite) marcam as respostas imunes materna e fetal. Newton descreve que a frequência da corioamnionite histológica é o dobro ou triplo da incidência da infecção clinicamente evidente e que a funisite está quase sempre associada com corioamnionite, mas está presente em somente 50% a 75% das placentas com corioamnionite (30). A funisite é diagnosticada na presença de infiltração neutrofílica pela migração destes leucócitos da luz para dentro da parede dos vasos umbilicais e para a geléia de Warthon e a corioamnionite histológica é definida como a presença de inflamação aguda no exame das membranas e placa coriônica (12). Para Gomez e outros, a presença de funisite histológica ao exame da placenta e anexos é reconhecidamente uma evidência da SRIF (3, 11, 15). Bracci e colaboradores encontraram lesões inflamatórias placentárias agudas em torno de 50% dos casos de ROPREMA pré-termo e evidenciaram que lesões vasculares mistas e agudas estão associadas com maior morbimortalidade dos RNs (7). A

Figura 1 mostra os achados histopatológicos mais comuns da corioamnionite. Em um estudo para avaliar a presença das alterações histológicas e sua relação com os desfechos neonatais da SRIF, Lau e colaboradores identificaram que a corioamnionite está presente em 31% das placentas de todos os nascimentos, 38% das quais com inflamação materna associada e 62% com inflamação fetal. A mortalidade e a morbidez neonatal são significativamente mais altas com inflamação fetal do que materna (15).

Figura 1: Achados Histológicos da Corioamnionite.



Placentite



Corioamnionite



Funisite

A importância da patologia placentária para o diagnóstico e manejo das condições neonatais tem sido reconhecida há muito tempo. No estudo de Lau, corioamnionite com uma resposta histológica fetal foi mais prevalente entre RNs prematuros sobreviventes de 25 a 34 semanas de IG comparados com os casos de morte (15). Em outro estudo, Yoon descreveu que RNs cujas placentas tinham funisite tiveram alta taxa de sepse congênita e nasceram com IG mais baixa do que aqueles sem funisite (12). Uma explicação seria o aumento da secreção de cortisol secundária à exposição intrauterina à infecção, que facilitaria a maturidade pulmonar dos RNs prematuros e reduziria a disfunção respiratória neonatal. A gravidade da injúria pulmonar pode ser associada com a intensidade da corioamnionite. Aqueles incapazes de promoverem sua maturidade pulmonar morreriam. Apesar da corioamnionite com SRIF ser usualmente considerada um estágio mais tardio da infecção do que a resposta materna somente, não está claro se este é realmente o caso, ou se poderiam ser manifestações de diferentes processos, modificações pelo tratamento ou defesas do hospedeiro diferenciadas (mãe e feto) (15). A inflamação intra-amniótica, independente da cultura, está presente em 42% das pacientes com ROPREMA pré-termo e isto é um fator de risco para o TPP inevitável e desfechos adversos. De acordo com Shimm e colaboradores, a inflamação, mais do que a infecção, poderia a ser usada para classificar e tratar pacientes com ROPREMA pré-termo (40).

Não há estudos randomizados para avaliar o diagnóstico da infecção intra-amniótica subclínica. São usados exames séricos, biofísicos e no LA. A amniocentese para cultura do LA é o padrão-ouro de diagnóstico da corioamnionite subclínica; a presença de bactérias na cavidade amniótica faz o diagnóstico desta infecção antes mesmo de haver febre ou leucocitose materna. Porém, a dificuldade

do seu uso como rotina é o fato de ser pouco sensível e muito específica pela presença de falso-negativos em até 40% e de não ser procedimento isento de riscos (22, 23). Os demais marcadores no LA têm baixo valor preditivo para cultura positiva (25 a 75%) e baixa capacidade de predizer sepse neonatal. Na Tabela 2 pode-se observar a positividade das culturas para os micro-organismos mais frequentemente encontrados na infecção intra-amniótica (41).

Tabela 2: Frequência de positividade das culturas do líquido amniótico com Corioamnionite.

Micro-organismo	Frequência (%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14,6
<i>Escherichia coli</i>	8,2
<i>Enterococcus sp.</i>	5,4
<i>Gardnerella vaginalis</i>	24,5
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	9,4
<i>Bacteroides fragilis</i>	3,5
<i>Fusobacterium sp.</i>	5,4
<i>Mycoplasma hominis</i>	30,4
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	47,0
Anaeróbios gram-negativos	38,4

Adaptada de Sperling, Newton e Gibbs, 1988.

De acordo com Newton, o diagnóstico clínico de corioamnionite nem sempre é confirmado pelos estudos histológicos ou microbiológicos. O exame histológico da placenta não confirma o diagnóstico clínico em aproximadamente um terço dos

casos. Em adição, evidência histológica da inflamação placentária pode não estar sempre associada com evidência microbiológica de um organismo infeccioso. Culturas do LA ou membranas não documentam uma infecção bacteriana em 25 a 30% das placentas com corioamnionite histológica (30).

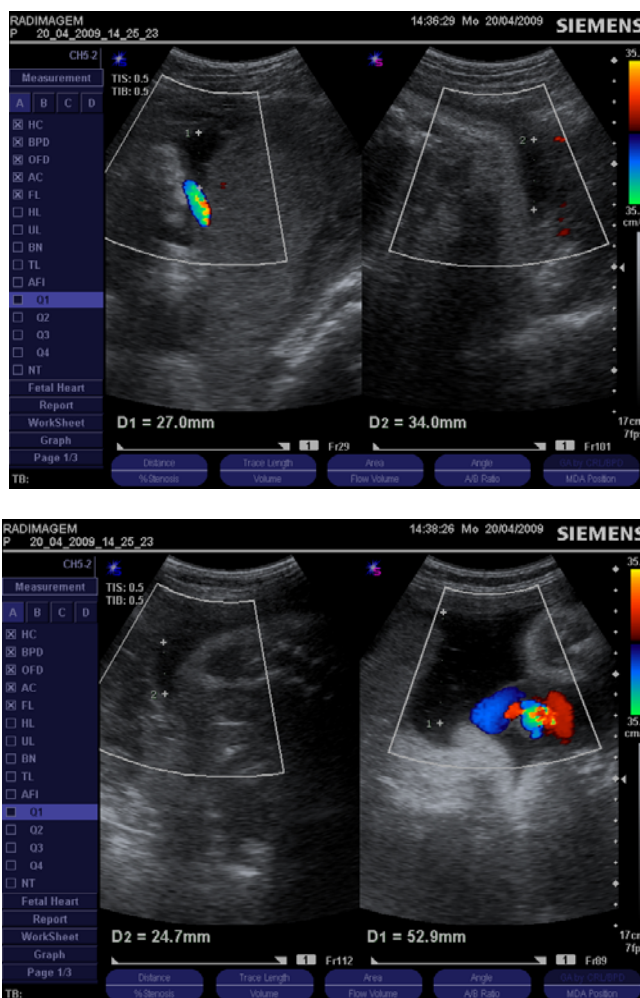
Citoquinas, tais como a IL6, podem ser medidas no LA e sangue fetal. Elevação dos níveis está associada com infecção, nascimento pré-termo e SRIF. A corioamnionite tem sido associada com um aumento do risco de TPP mesmo com culturas falsamente negativas (30).

Na avaliação de bem-estar fetal das gestantes com ROPREMA pré-termo, a maioria dos fetos tem LA em quantidade suficiente para o PBF (bolsão 2 x 2 cm), MAP reativa e PBF normal. Gasometria Arterial do cordão umbilical é normal na maioria dos casos. Ocasionalmente em casos graves onde há evidência histológica de funisite ou outra vasculite fetal os fetos desenvolverão PBF anormal, diminuição da movimentação fetal, índice de líquido amniótico (ILA = soma do maior bolsão nos quatro quadrantes do útero – Figura 2) < 5 cm, MAP não reativa (30). De acordo com Mercer e colaboradores, a oligoidramnia subsequente à ruptura de membranas tem sido associada com parto precoce bem como subsequente morbidez infecciosa (42).

A oligoidramnia na ROPREMA está associada com a resposta inflamatória em todos os compartimentos. Yoon demonstrou em seus estudos que pacientes com ILA < 5 têm IL6 significativamente mais alto no sangue de cordão, IL6 e IL1 β e FTN mais altos no LA e taxas de corioamnionite mais elevadas do que com ILA > 5. Existe associação com a sepse neonatal; o volume reduzido de LA poderia diminuir a imunidade natural e predisporia à infecção através do útero (29), e para Mercer e colaboradores se refletiria em aumento das contrações espontâneas e atividade

uterina aumentada causada por infecção subclínica ou por defeito maior na membrana fetal (42).

Figura 2: Medida do Índice de Líquido Amniótico (ILA)



Medida de LA realizada nos quatro quadrantes do útero gravídico, com a soma do maior bolsão na direção perpendicular.

(imagens gentilmente cedidas pela Dra. Chrystianne S. Marc – Radimagem)

O PBF foi originalmente desenvolvido para diagnosticar o declínio do bem-estar fetal causado pela insuficiência placentária. Na sua utilização em gestantes com ROPREMA que realizam o PBF 24 horas antes do parto, complementado pela

MAP, um escore > 8 estaria associado a uma incidência de infecção de 2,7% e um escore < 7 se associaria a 93% de infecção. Um escore < 4 teria sensibilidade de 75% e especificidade de 92%. A ausência de movimentos respiratórios e de movimentos corporais fetais foi associada à infecção em praticamente 100% dos casos (22, 23), o que está demonstrado na Tabela 3 (24). Escores de PBF de 6 ou menos até 24h antes do parto se correlacionam com culturas positivas do líquido amniótico e infecção perinatal (33).

Tabela 3: Atividade Biofísica Fetal Combinada em Relação às Infecções Amniótica e Neonatal.

Grupo	Amnionite clínica	Infecção neonatal	Infecção total
CTG reativa e/ou movimentos respiratórios fetais presentes.	4,9%	3,7%	7,4%
CTG não-reativa, movimentos respiratórios fetais ausentes, tônus e movimentos fetais presentes.	23%	69,2%	69,2%
CTG não-reativa, movimentos respiratórios fetais, tônus e movimentos fetais ausentes.	52,9%	88,2%	94,1%

CTG = cardiotocografia = MAP
Modificada de Vintzileos e Knuppel, 1995

Ghidini e colaboradores demonstraram que tem sido controverso o valor do PBF em diagnosticar a infecção intra-amniótica subclínica e prever a infecção neonatal (20). Existem evidências que sugerem que o PBF não seja um bom exame para o diagnóstico da infecção fetal, com valores preditivos positivo e negativo em

torno de 45%; isso pode ser explicado pela existência de muitos trabalhos com resultados diferentes e muitas variáveis que concorrem para estes resultados (IG diferentes, tamanho amostral pequeno, difícil documentação da sepse neonatal pelo uso agressivo de antibióticos intra-parto,...) (20). Alguns estudos também sugerem que o achado de MAP de padrão não-reativo e PBF alterado seria um sinal muito tardio do comprometimento fetal, o que leva então à necessidade de se agregarem outros métodos diagnósticos para prever a sepse neonatal (25).

A infecção intra-amniótica pode levar à asfixia perinatal, provavelmente por edema vilositário, funisite, inflamação vascular fetal, Descolamento Prematuro de Placenta (DPP), aumento do consumo de oxigênio relacionado com a hipertermia e/ou efeito endotóxico primário do feto. De acordo com Newton, entre RNs pesando < 2000g, a infecção pode ser associada com baixo índice de desenvolvimento mental e crianças expostas têm menor chance de desenvolvimento normal (64% X 80%). Segundo o que descreve, a corioamnionite foi associada com um risco 4,8 vezes aumentado de paralisia cerebral. Três mecanismos têm sido propostos para explicar esta associação: resposta fetal aberrante às citocinas, asfixia e injúria tóxica por produtos bacterianos. Os níveis elevados das citocinas, especialmente o FTN, parecem mediar a injúria cerebral fetal/neonatal, causando isquemia e dano cerebral, com posterior hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular. A asfixia pode ser causada pela infecção através de vários mecanismos incluindo o DPP associado e a pneumonia. Apesar dos exames de IL1 β , IL6, IL16, FTN, e a leucocitose serem usados para prever a corioamnionite histológica ou inflamação fetal, estes tópicos são investigativos e ainda não identificam a SRIF antes da ocorrência de danos sérios (30).

Yoon, Romero e colaboradores propuseram que a infecção intrauterina ascendente possui 4 estágios e que a infecção fetal é a fase mais avançada deste processo. Quando a infecção se limita à decídua ou espaço amniocorial, o processo inflamatório detectado nas membranas é de origem materna. O próximo estágio é a invasão microbiana da cavidade amniótica. O processo inflamatório intra-amniótico parece ter origem materna e fetal. No estágio seguinte, com a exposição do feto aos micro-organismos ou seus produtos, inicia-se a SRIF (12).

3. SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA FETAL (SRIF)

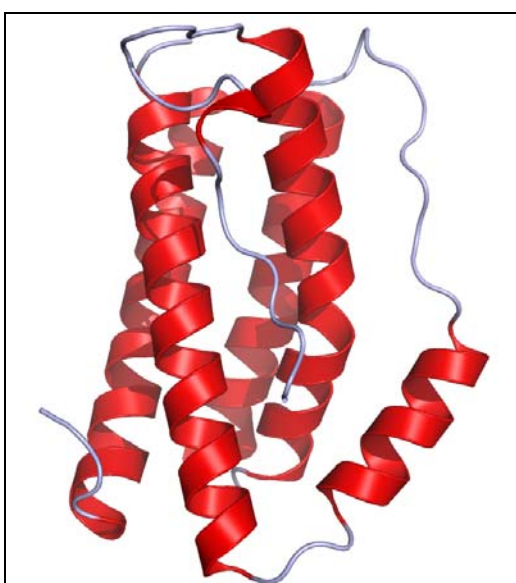
3.1. DEFINIÇÃO E RELEVÂNCIA

A SRIF é uma condição, usualmente subclínica, que é caracterizada pela ativação do sistema imune fetal que resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias. A SRIF era originalmente definida por uma elevação da IL6 no sangue fetal ≥ 11 pg/ml em amostras coletadas por cordocentese. Sua estrutura química e de seu receptor podem ser visualizados na Figura 3. Recentemente, devido à sua associação altamente significativa com a funisite, a definição da síndrome incluiu a ocorrência de níveis elevados de IL6 e/ou funisite. A SRIF é encontrada em gestantes com TPP e com ROPREMA pré-termo (30, 43).

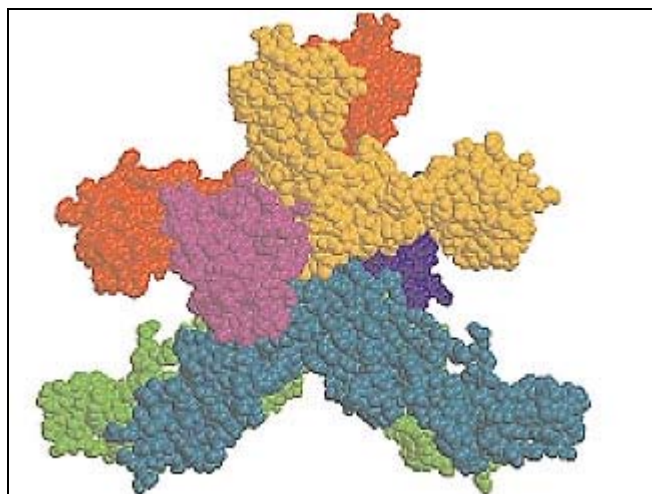
A importância da SRIF resulta na sua associação com os desfechos fetais e neonatais adversos, com alta morbidez neonatal, com envolvimento multissistêmico incluindo a leucomalácia periventricular, a paralisia cerebral, a displasia broncopulmonar (44, 45), a sepse congênita, a disfunção cardíaca fetal (4) e a involução do timo fetal, este último de considerável importância para a maturação do

sistema imune (43). Além disso, também está associada com falha na resposta à tocolise do TPP e ao aumento da resposta fetal com citocinas à infecção, que é maior no período pré-termo (3, 14). Estes achados implicam que os fetos pré-termos respondem mais vigorosamente à infecção e isso está potencialmente associado à indução do trabalho de parto.

Figura 3: Estrutura molecular esquemática da Interleucina 6 e seu receptor.



Interleucina 6



Receptor da Interleucina 6

<http://en.wikipedia.org/wiki/Inter>

Tem associação com o TPP inevitável e com aumento da morbidez perinatal e mortalidade após ajuste da IG. Evidências recentes sugerem que nos fetos com SRIF ocorre ativação de enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular. A SRIF é importante porque implica em processos patológicos múltiplos antes do nascimento em uma proporção substancial de neonatos prematuros (11).

3.2. DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

O diagnóstico antenatal da SRIF requer coleta de sangue fetal. Jun e colaboradores demonstraram que a SRIF está presente em metade dos fetos com ROPREMA pré-termo (10). Para Gomez e outros, a IL6 no sangue de cordão > 11 pg/ml e a funisite e vasculite no cordão são indicadores da reação fetal à infecção intrauterina (3, 30, 37). Funisite aguda está fortemente associada com desfechos fetais adversos (16). Este diagnóstico só é confirmado após o nascimento (40). Tem sido descrito que maior taxa de funisite e maior morbidez neonatal associam-se com IL6 cervical maior de 350 pg/ml. Muitas pacientes com alta IL6 cervical e no LA teriam uma SRIF cuja expressão patológica é a funisite (10).

De acordo com Yoon e colaboradores, as citocinas foram demonstradas na circulação fetal e no cérebro consequentes à infecção intrauterina e sua habilidade em modular a permeabilidade da barreira sangue/cérebro causam dano endotelial com papel significativo na patogênese da hemorragia intraventricular. Apesar dos antibióticos prolongarem a gravidez nos casos de ROPREMA pré-termo, a melhora da SRIF não acontece. Altos níveis de citocinas fetais/neonatais, especialmente o FNT, parecem mediar a injúria cerebral. Estas citocinas inflamatórias podem causar isquemia e dano cerebral (hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular) (46). Um estudo piloto interessante em ratos mostrou que o tratamento anti-inflamatório intra-parto poderia prevenir a injúria nos fetos com infecção intrauterina (47).

O recrutamento e ativação de células inflamatórias caracterizam defesa efetiva do hospedeiro contra a invasão microbiana. A geração da resposta inflamatória é um processo crítico dinâmico e complexo aos efeitos dos agentes microbianos e parte integral da resposta imune. Esta resposta envolve não só a

imunidade inespecífica, natural, inata, mas também a imunidade adquirida ou específica. Esta resposta tardia é caracterizada pelo reconhecimento dos micro-organismos invasores pelos linfócitos T (T-helper ou CD4+). O recrutamento dos leucócitos da circulação do sítio da invasão microbiana é dependente de citocinas que ou ativam a potência dos leucócitos ou sua atividade quimiotática ou ambos. Ao serem detectadas em concentração elevada em até 82% das amostras de LA de pacientes com ROPREMA, sugere-se que também sejam marcadores da invasão microbiana. (48).

A invasão microbiana da cavidade amniótica pode estar presente em 30 - 50% das pacientes com ROPREMA pré-termo. Os micro-organismos na cavidade amniótica ou no compartimento materno atingem o feto e estimulam a biossíntese de citocinas próinflamatórias. O aumento da biodisponibilidade da IL6 durante a vida fetal pode ocasionar o desenvolvimento de uma resposta similar a uma fase aguda que é observada no adulto com Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica caracterizada por falha múltipla dos órgãos associada com sepse e choque séptico. De acordo com Gomez e colaboradores, a invasão microbiana está associada com valores de IL6 fetais > 11 pg/ml em mais de 60% dos casos. Já as culturas no período neonatal precoce são positivas em apenas 1% das vezes, pela limitação das técnicas de cultura para isolar micro-organismos em neonatos, e que na bacteremia neonatal a cultura em pequeno volume de sangue não é um método adequado para detectar a sepse congênita. A elevação da IL6 seria similar à hiperglicemia e hipercolesterolemia. Estudos prévios com ecografia seriada em fetos com ROPREMA pré-termo sugerem que a piora do PBF (parada dos movimentos respiratórios e movimentos corporais fetais) está associada com infecção e com o início do trabalho de parto (manifestação fetal e manifestação materna da SRIF) (3).

3.3. CONSEQUÊNCIAS DA SRIF

A intensidade da resposta inflamatória é medida pela presença de corioamnionite clínica e histológica. A SRIF inclui a ativação do sistema hematológico, da matriz de metaloproteinases na circulação fetal e do córtex adrenal fetal, com consequente redistribuição do fluxo sanguíneo renal podendo ocasionar maior oligoidramnia nas pacientes com ROPREMA. Yoon descreve que a taxa de sepse neonatal é 3 vezes maior nos casos de ILA < 5 (29). De acordo com Kim e colaboradores, a inflamação aguda do cordão umbilical, funisite, tem sido um indicador patológico importante e de fácil obtenção da SRIF e é um fator de risco para desfecho neonatal adverso e sequelas a longo-termo como a paralisia cerebral. A alta frequência destes desfechos tem sido atribuída à sepse. RNs cujas placentas demonstram arterite umbilical têm altas concentrações de IL6 e alta taxa de desfecho adverso (13).

A funisite é única e é potencialmente significativa da reação inflamatória de origem puramente fetal. O conceito recente de SRIF está associado ao aumento da resposta fetal com citocinas à infecção, e é maior no período pré-termo. Kim sugere que estes achados implicam que os fetos pré-termos respondem mais vigorosamente à infecção e isso está potencialmente associado à indução do trabalho de parto, o que poderia oferecer uma fuga do feto deste ambiente hostil, para sua sobrevivência (14). RNs prematuros que estão expostos à corioamnionite têm 2 a 4 vezes mais risco de hemorragia intraventricular e 6 vezes mais leucomalácia periventricular. Viscardi e colaboradores descreveram que o dano da substância branca ocorre em 65% dos RNs prematuros de mães com culturas positivas no LA ou corioamnionite histológica comparada com 9% dos RNs sem infecção. A vasculite fetal aumenta significativamente o risco da leucomalácia. A

presença de trombose coriônica não oclusiva está associada com dano neurológico em RNs de muito baixo peso, sugerindo que a ativação da coagulação inflamatória placentária pode contribuir para a injúria cerebral *in utero* (44).

Tem sido descrito que a resposta inflamatória fetal representa um mecanismo de compensação semelhante aos adultos com sepse. As endotoxinas provenientes das bactérias Gram-negativas, como os lipopolissacarídeos, têm sido encontradas no LA na vigência de inflamação uterina. Estas endotoxinas, ao se ligarem aos linfócitos T-helper ativados levam à ativação em cascata das citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores, semelhante à Síndrome de Resposta Inflamatória à Sepse. O coração fetal pode ser um alvo potencial das citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a SRIF. A cardiodepressão seria mediada pela ação destas citocinas. Um estudo realizado em modelo animal, em ratos, demonstrou como o coração fetal pode ter sua função miocárdica e hemodinâmica alterada pela ação das endotoxinas (49). De acordo com Romero e colaboradores, os fetos podem desenvolver alterações dos picos de velocidade de fluxo sanguíneo através das cavidades e válvulas cardíacas. Estas modificações podem representar alteração da função cardíaca fetal com aumento da complacência do ventrículo esquerdo. Os fetos com complacência cardíaca alterada na SRIF teriam pior perfusão cerebral, com hipotensão e isquemia cerebral *in utero*, que levam a leucomalácia. Na sepse fetal a depressão miocárdica pode levar à morte (4).

Recentemente, a disfunção diastólica tem sido reconhecida como uma das causas de insuficiência cardíaca fetal. Romero e colaboradores descreveram que na ROPREMA os fetos teriam alteração da função diastólica e modificação das ondas causadas pelo mecanismo compensatório de defesa contra a inflamação. Como descrito anteriormente, tais alterações sugerem aumento da complacência do

ventrículo esquerdo, chamado de “*floppy heart*” (4). Foi demonstrado que ocorre uma diminuição da impedância da entrada do sangue no átrio esquerdo durante a sístole e diástole precoce. Na circulação periférica, ocorre aumento da impedância vascular na placenta e nas extremidades fetais, indicado pelo aumento dos índices de pulsatilidade na artéria umbilical e aorta descendente, e diminuição na artéria cerebral. Desta forma, ao ocorrer a disfunção miocárdica, pode-se seguir a redistribuição da circulação arterial (49). A MAP e o PBF são úteis para detectar o feto com risco para infecção, mas não são suficientes para caracterizar esta resposta cardiovascular à infecção/inflamação. O futuro da sobrevivência fetal poderia incluir parâmetros da função cardíaca, principalmente nos muito prematuros.

4. MANEJO DA ROPREMA

4.1. MANEJO EXPECTANTE X PARTO IMEDIATO

O manejo das gestações complicadas pela ROPREMA pré-termo inferior a 34 semanas é uma área de grande controvérsia na Obstetrícia. O principal item de importância é a decisão de iniciar manejo expectante versus parto imediato. O manejo expectante permite o prolongamento da gravidez com o objetivo de melhorar o desfecho neonatal, já que a prematuridade é a pior complicação e que tem os piores resultados. Entretanto, este manejo traz riscos significantes para a mãe e para o feto, incluindo o desenvolvimento potencial de corioamnionite materna e sepse, bem como a sepse neonatal. Em adição, tanto a infecção e/ou inflamação intrauterina clínica e subclínica têm sido associadas com o desenvolvimento

subsequente de desfechos neonatais adversos tais como a morte neonatal, a leucomalácia periventricular, a hemorragia intraventricular, a paralisia cerebral e a displasia broncopulmonar. Assim, a decisão de abandonar o manejo expectante de mulheres com ROPREMA pré-termo em favor do parto requer uma avaliação dos riscos potenciais relatados e dos riscos dependentes da IG precoce (32, 50).

Estudos demonstraram que em RNs de muito baixo peso os desfechos adversos são significativamente maiores em mulheres com corioamnionite quando comparados com mulheres sem corioamnionite (51, 52). A mortalidade neonatal, a disfunção respiratória, a hemorragia intraventricular e a sepse são significativamente mais comuns entre gestações complicadas pela corioamnionite. De acordo com Dinsmoor e colaboradores, apesar do prolongamento significativo da gestação após ROPREMA pré-termo ocorrer em muitos casos, o prognóstico neonatal permanece pobre na prematuridade extrema. A infecção intra-amniótica ocorre em um grande número de casos. Abaixo de 25 semanas, a mortalidade neonatal é de 75% por hipoplasia pulmonar e 69% dos sobreviventes têm sérias sequelas. Mesmo com o uso de antibióticos, o risco de infecção intra-amniótica e sepse neonatal permanecem altos (2). Para Newton, a duração da corioamnionite não aumenta significativamente o risco das complicações maternas e neonatais, com exceção da atonia uterina, baixo escore de APGAR 5º minuto e ventilação mecânica neonatal dentro de 24 horas do nascimento (30).

Apesar de o manejo expectante ter o objetivo de adiar o parto em casos de prematuridade extrema (< 30 semanas), os benefícios relativos da prorrogação do término da gestação em face do desenvolvimento potencial da corioamnionite nas gestações maiores de 30 semanas é menos claro. O manejo ótimo de gestações complicadas por ROPREMA pré-termo permanece indefinido e controverso. Um

grupo de estudos tem demonstrado que a infecção intrauterina pode estar associada com o desenvolvimento subsequente de desfechos neonatais adversos. Em adição, corioamnionite clínica tem sido associada com paralisia cerebral. O desenvolvimento de infecção intrauterina oculta ou evidente tem riscos neonatais significantes. Dado que o manejo expectante da ROPREMA pré-termo aguarda o surgimento da corioamnionite, com parto induzido quando diagnosticada, o feto está exposto ao ambiente no qual citocinas pró-inflamatórias estão presentes e é um lugar em potencial para os desfechos adversos (50). Estudos já demonstraram que em casos com infecção placentária, o exame histológico revelou uma alta prevalência de sepse neonatal precoce durante o manejo conservador (38). A taxa de evidência histológica de corioamnionite na ROPREMA pré-termo não aumenta com a duração do intervalo de tempo até o parto (53). Estudos têm demonstrado que, nas pacientes com ROPREMA pré-termo com evidência histológica de corioamnionite, há um período de latência maior até o parto e uma percentagem de sepse neonatal precoce de até 65% nestes casos (38). Para Tanir e outros, com 32-34 semanas, parece ser mais benéfico induzir o parto, especialmente em casos de infecção intrauterina (31, 33, 38).

Parto imediato é indicado se infecção intrauterina, descolamento prematuro de placenta, desacelerações cardíacas repetidas ou alto risco de prolapso de cordão. Em tais situações, o bem-estar fetal pode se deteriorar com o manejo expectante e não há outra intervenção terapêutica avaliável que não o parto. Para Duff e outros autores, as gestações com 32 semanas ou mais com maturidade pulmonar fetal documentada têm melhores desfechos com o parto do que com o manejo expectante (31). Ao se completar 32-33 sem, o risco de complicações severas da prematuridade é menor se a maturidade pulmonar é confirmada no líquido amniótico. Assim, deve-

se considerar indução do parto nesta situação. Se não, o manejo expectante pode ser benéfico (33).

4.2. O USO DE ANTIBIÓTICOS

Vários estudos foram realizados para avaliar a ação do antibiótico no manejo expectante da ROPREMA. Gomez e Romero (54) conduziram um estudo recentemente para determinar se a administração de antibióticos para a mãe erradica a infecção intra-amniótica e/ou reduz a frequência de inflamação intra-amniótica, um fator de risco para o TPP e os desfechos neonatais adversos. Concluíram que: o uso de antibióticos raramente erradica a infecção intra-amniótica em gestantes com ROPREMA; a inflamação intra-amniótica se desenvolveu em um terço das pacientes que não tinha inflamação ao internar, independente do uso de antibiótico; e, em um subgrupo de pacientes com inflamação documentada da cavidade amniótica, demonstrou-se uma diminuição da intensidade do processo inflamatório depois da administração de antibióticos.

O uso de antimicrobianos pareceu adiar o parto e reduzir a morbidez materna e neonatal, especialmente representadas pela corioamnionite e infecção neonatal de início precoce (32). O estudo *ORACLE*, conduzido por Kenyon e colaboradores concluiu que o uso de eritromicina no manejo conservador da ROPREMA se associou com a prolongação da gestação, redução do tratamento neonatal com surfactante, diminuição do uso e dependência do oxigênio pelo RN, diminuição de maiores anormalidades cerebrais à ecografia e menos culturas positivas (55, 56). Tratamento antimicrobiano aumentou a latência para o parto; de acordo com Mercer e colaboradores, o seu principal valor seria sua intenção na diminuição da morbidez neonatal e sepse, que está aumentada nos casos com oligoidramnia (42).

Apesar dos antimicrobianos prolongarem a gravidez, a melhora da SRIF não acontece. Um estudo recente em ratos produziu evidências de comprometimento cardiovascular induzido pela SRIF, sugerindo envolvimento neste processo fisiopatológico (37, 49). Uma exuberante resposta fetal imune está associada com injúria e paralisia cerebral (30). Kenyon e colaboradores publicaram recentemente o estudo *ORACLE Children's Study I e II* que acompanhou as crianças nascidas nos estudos *ORACLE I e II*, encontrando maior desenvolvimento de paralisia cerebral naquelas crianças cujas mães receberam antibiótico no trabalho de parto pré-termo, e aparentemente pouco efeito nas crianças de mães com ROPREMA, o que também sugere que a SRIF não é atingida pelo seu uso (57, 58).

A racionalização para profilaxia antimicrobiana é que a infecção parece ser causa e consequência da ROPREMA pré-termo e está relacionada com o parto prematuro. O objetivo da terapia com antibióticos seria o de reduzir a frequência da infecção materna e fetal e adiar o início do trabalho de parto. A importância de reduzir as infecções é corroborada pelos estudos que sugerem uma relação entre a corioamnionite, duração da ROPREMA e desenvolvimento de paralisia cerebral ou atraso do desenvolvimento neurológico. Mas o uso de antibiótico profilático pode exercer pressão seletiva para micro-organismos resistentes às drogas. Além disso, há uma teoria de que a infecção clínica pode ser difícil de reconhecer ou tratar em pacientes que receberam profilaxia (31).

Importante: o uso de antibioticoprofilaxia anteparto parece não reduzir o risco aumentado para sepse neonatal. Estudo realizado com pacientes com ROPREMA que receberam antimicrobianos e tiveram manejo expectante demonstrou que a presença de micro-organismos agressivos talvez explique o benefício limitado do

tratamento profilático nas pacientes com infecção intra-amniótica e a alta morbidez infecciosa encontrada (35).

Newton descreve que o uso de antibiótico intraparto fornece concentração bactericida no feto, membranas e LA dentro de 30 minutos a 1 hora após a infusão. Mas não há evidência que a duração da infecção ou do trabalho de parto se correlacione com desfecho neonatal adverso, exceto a presença da própria infecção e a IG (30).

4.3. O USO DO CORTICÓIDE

O uso de corticóide antenatal tem propiciado redução significativa das complicações neonatais e não está associado com aumento na infecção materna e neonatal. O uso após 32 semanas é mais controverso (31). A maioria dos estudos tem confirmado que nos casos de manejo expectante da ROPREMA pré-termo, o uso combinado de antibiótico e corticóide parecem conferir grandes benefícios na redução de desfechos neonatais adversos na ausência de comprometimento infeccioso materno e fetal (38).

É importante salientar que, de acordo com Rotmensch e colaboradores, o uso da betametasona para maturidade pode induzir a uma supressão profunda, mas transitória dos movimentos respiratórios fetais, movimentos corporais e tônus, que deve ser reconhecida para não interferir na avaliação dos fetos prematuros que necessitam do seu efeito (59).

4.4. RASTREAMENTO DO COMPROMETIMENTO FETAL

O manejo expectante é baseado na consideração de vários fatores, incluindo IG, capacidade de cuidados neonatais intensivos, presença/ ausência de infecção,

trabalho de parto, DPP, frequência cardíaca fetal, maturidade pulmonar e status cervical (31). O rastreamento da corioamnionite subclínica é uma das áreas que permitem buscas de melhores exames para seu diagnóstico, pois a impressão de que a sepse fetal piora em muito o prognóstico neonatal é um fator extremamente importante para que se invista nesta procura.

Morbidez neonatal grave foi definida como a presença de qualquer uma das seguintes condições: disfunção respiratória, sepse neonatal, pneumonia, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e enterocolite necrotizante (11). Anormalidades do PBF são associadas com taxas aumentadas de infecção intrauterina e desfechos neonatais pobres, mas são inconstantes e tardias. Alguns autores têm encontrado entre as características basais das pacientes com ROPREMA pré-termo, alterações do Doppler da artéria umbilical em até 20% dos casos (8, 11, 25).

Para Spinillo e colaboradores, durante o manejo expectante, as informações a respeito do tamanho fetal e seu crescimento também deveriam ser incorporadas na decisão da escolha do momento do parto (60), a fim de minimizar tais complicações.

O uso da MAP contínua é apropriado para detectar o desenvolvimento de fetos comprometidos nos casos de alto risco de infecção intra-amniótica. A combinação de um traçado não-reativo com a presença do edema vilositário, estresse hipertérmico e infecção fetal se associam à acidose e desfechos pobres em curto prazo. A taquicardia fetal é preditora de sepse fetal ou pneumonia, mas pode se dever somente à hipertermia fetal. O uso de antipiréticos é terapêutico e pode ser diagnóstico (30).

Romero e colaboradores observaram que o aumento das IL fetais ocorre antes do TPP e não depois. A SRIF está associada com um aumento da morbidez

perinatal quando corrigida pela IG ao nascimento. Esta observação suporta um papel crucial do feto humano no início do trabalho de parto, sugerindo menor resposta materna à infecção neste processo (36).

5. A ECOCARDIOGRAFIA FETAL NA ROPREMA

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A ecocardiografia fetal passou a ser um instrumento importante para a avaliação fetal pela possibilidade de detecção intrauterina de anormalidades estruturais e funcionais do coração fetal. Existem hoje recomendações para a realização do exame para as situações de risco materno e fetal que estão descritas na Tabela 4 (26). Tem sido sugerido por alguns clínicos e autores que a avaliação rotineira deveria ser realizada independente deste risco, durante a ecografia morfológica do feto (26, 61).

A realização do exame nas pacientes com ROPREMA poderia ser incluída na avaliação da oligoidramnia, e com as novas evidências com relação à SRIF, poderia ser sugerida a inclusão da indicação para o diagnóstico não invasivo intrauterino de infecção fetal no manejo conservador da ROPREMA pré-termo. Alguns índices Dopplervelocimétricos têm sido recentemente aplicados para avaliação da performance miocárdica fetal, tendo sido demonstrados em estudos de fetos com restrição de crescimento, diabete e infecção intrauterina, com extrema utilidade para a conduta obstétrica diferenciada (4, 62-69). Em um destes estudos, Koga e colaboradores demonstraram que o tempo de contratilidade isovolumétrica

prolongado está associado com a diminuição dos índices de pulsatilidade da artéria cerebral média em fetos com crescimento restrito (67).

Tabela 4: Indicações da Ecocardiografia Fetal e Classe de Evidências (Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2004).

Indicação	Classe
Detecção ou exclusão de anormalidades cardíacas fetais como rotina da avaliação pré-natal, independentemente da presença de fatores de risco para cardiopatias.	I
Translucência nucal aumentada no primeiro trimestre.	I
Detecção ou suspeita de alterações cardíacas à ultrassonografia obstétrica.	I
Presença de alterações do ritmo cardíaco.	I
Presença de fatores de risco materno familiar para cardiopatias.	I
Cariótipo alterado.	I
Diabete materno.	I
Lúpus eritematoso sistêmico ou outra colagenose materna.	I
Exposição a agentes teratogênicos.	I
Uso materno de indometacina, aspirina, anti-inflamatórios e outros medicamentos que interfiram no metabolismo da prostaglandina.	I
Anormalidades extracardíacas detectadas à ultra-sonografia obstétrica.	I
História de perdas fetais anteriores.	I
Restrição de crescimento intrauterino.	I
Oligoidramnia ou polidramnia.	I
Hidropsia fetal não imunológica.	I
Idade materna avançada.	I
Uso materno de substâncias com potencial efeito deletério sobre o coração fetal (álcool, fumo e drogas com ação sobre o sistema nervoso central)	I
Infecções virais ou parasitárias maternas	I
Avaliação do coração fetal no primeiro trimestre da gestação por ecocardiografia transvaginal	IIb

5.2. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL

O débito cardíaco fetal depende da capacidade do coração de se contrair para ejetar o sangue a cada sístole e de relaxar para se encher a cada diástole. A função

sistólica corresponde às características contráteis do miocárdio para a ejeção do sangue pelos grandes vasos e a função diastólica é a capacidade do miocárdio ventricular de relaxar após a ejeção e permitir a entrada de sangue. Ultimamente, a função diastólica tem sido estudada de forma mais pertinente e sistemática porque as alterações nesta fase do ciclo também contribuem de forma importante para o aparecimento de sintomas em pacientes com diferentes tipos de cardiopatias (26).

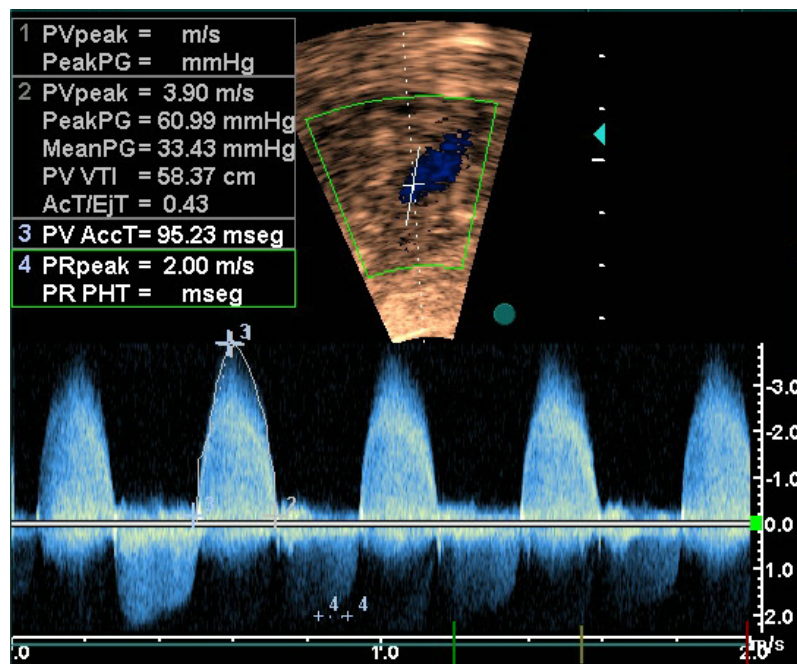
A Doppler-ecocardiografia estuda as velocidades de fluxo em diferentes níveis; de forma não-invasiva avalia o desempenho ventricular na vida fetal, ao estudar o relaxamento, a contratilidade e a dinâmica de enchimento dos ventrículos. Pelo Doppler é registrado o fluxo sanguíneo através de todas as valvas e vasos cardíacos (Figura 4). De acordo com Nicolaidis, a velocidade de perfusão através das conexões atrioventriculares pode ser acessada pelo Doppler, e é característica para cada compartimento (28).

Para compreender este estudo, é importante reconhecer as fases avaliadas do período sistólico e do período diastólico, descritas por Zielinsky (26):

- fração de ejeção: avalia a fração de encurtamento (através de fórmula que utiliza o diâmetro diastólico inicial e final). O tempo de ejeção do ventrículo esquerdo é dado pela duração do fluxo aórtico e do ventrículo direito, da artéria pulmonar.
- tempo de contração isovolumétrico: tempo entre o fechamento da valva atrioventricular e abertura da valva semilunar.
- relaxamento isovolumétrico: período entre o fechamento da valva semilunar e a abertura da valva atrioventricular. O volume ventricular permanece inalterado porque não há entrada de fluxo;
- enchimento rápido: após a abertura da valva atrioventricular inicia-se o enchimento do ventrículo com velocidade acelerada até atingir um pico;

- enchimento lento: ao atingir determinado volume e pressão, a velocidade diminui e é determinada pela complacência ventricular;
- contração atrial: no final da diástole ocorre o enchimento tardio, com 20-25% do fluxo atrioventricular ocorrendo nessa fase.

Figura 4: Ecocardiograma fetal com Dopplerfluxometria a cores e medida da velocidade das ondas de fluxo



http://www.ecofetal.com.br/imagens/doppler_colorido_ilustrativo_01.jpg

(imagem gentilmente cedida pelo Dr. Eduardo Becker Jr. - Ecofetal)

O relaxamento determina o grau de diminuição da pressão intraventricular durante este período, se concluindo no fim da fase de enchimento rápido. A complacência demonstra a propriedade do ventrículo em apresentar alteração de pressão para o aumento de volume durante o enchimento (26).

O perfil de velocidade do fluxo fetal normal na diástole através das valvas atrioventriculares é caracterizado por um pico precoce (onda E), relacionado com a pré-carga e com o relaxamento ventricular e com um pico mais alto tardio (onda A),

relacionado com a contração atrial e com a complacência ventricular (68). A relação E/A mantém-se menor que 1 durante toda a vida fetal, e se inverte ao nascimento. Tem sido sugerido que as variações observadas na velocidade da onda E ao longo da gestação teriam as modificações no relaxamento e as alterações no volume como as principais responsáveis pelo perfil do fluxo atrioventricular no período intrauterino (61). Na Tabela 5 estão os valores normais encontrados nos trabalhos que avaliaram a função cardíaca fetal através do Doppler (4, 66, 68, 70).

Tabela 5: Valores normais do Doppler cardíaco fetal

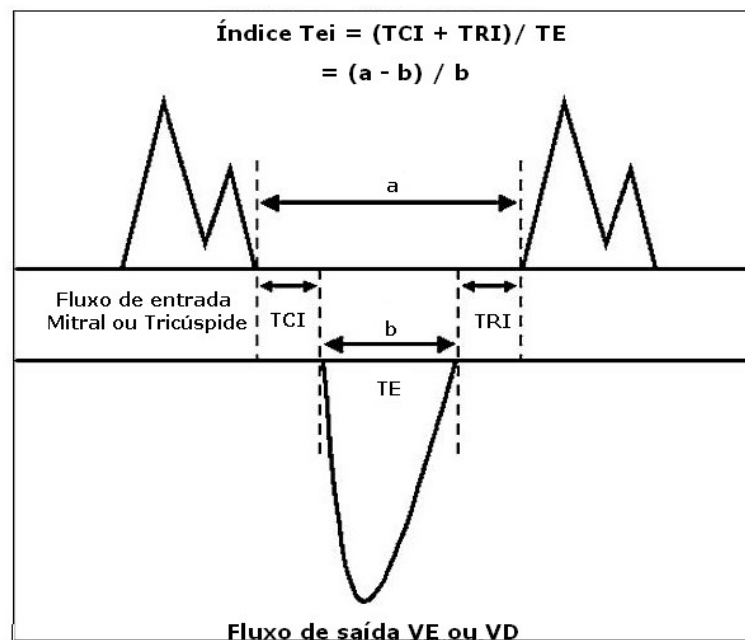
Autores	Parâmetro	Valor
Eidem, 2001	Intervalo de tempo entre fechamento e abertura da Válvula Mitral (a)	250 ms
	Intervalo de tempo entre fechamento e abertura da Válvula Tricúspide (a)	252 ms
Romero, 2004	Razão E/A Mitral	0,528 a 0,971
	Razão E/A Tricúspide	0,375 a 0,814
Pineda, 2000	Razão E/A Mitral	0,620 a 0,810
	Razão E/A Tricúspide	0,620 a 0,750
Barberato, 2006	Razão E/A Mitral	0,700 a 0,710

5.3. O ÍNDICE TEI – ÍNDICE DE DESEMPENHO MIOCÁRDICO

É um índice não invasivo de avaliação da função global ventricular independente do volume e da frequência cardíaca fetal (62-64, 71-73). Avalia a função sistólica e diastólica de forma combinada e mais abrangente do que as

medidas isoladas, utilizando o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI) mais o tempo de contração isovolumétrica (TCI) divididos pelo tempo de ejeção (TE) (Figura 5) (71, 72). A soma do TRI e do TCI também pode ser inferida pela diferença entre o intervalo entre o fechamento e a abertura da valva atrioventricular e o TE, medido em mm/s e em pelo menos 3 a 5 ciclos cardíacos (26, 71, 72). É um índice facilmente medido, reproduzível e com valores aproximados em pacientes normais (71).

Figura 5: Cálculo do Índice Tei (Adaptada de Pellett, 2004)



Esquema do Doppler espectral de velocidade de fluxo representando os intervalos de tempo usados para cálculo do índice Tei. Intervalo "a" se estende desde o fechamento até o início da abertura da válvula mitral ou tricúspide. Inclui o tempo de contração isovolumétrica (TCI) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRI). Intervalo "b" é a duração da saída do fluxo do ventrículo esquerdo (VE) ou direito (VD) (tempo de ejeção – TE). O índice Tei é igual a (a-b)/b.

Foi demonstrado que o índice Tei é um preditor útil da função cardíaca, independente da frequência cardíaca, da pressão arterial e da geometria ventricular (64, 72). O índice se relaciona com medidas invasivas da função sistólica e diastólica e pode ser usado para determinar prognóstico em pacientes com várias desordens

cardíacas. Tem sido aplicado em cardiologia pediátrica, transplantados cardíacos e recentemente em fetos. O índice Tei pode ser útil para avaliar o status cardíaco fetal em uma variedade de fetos doentes como o feto receptor na Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, o feto macrossômico de mãe diabética, o feto hidrópico, ou seja, aqueles que possam ter alterações do desempenho miocárdico. De acordo com Ichizuka e colaboradores, fornece detecção precoce de função miocárdica diminuída, particularmente da função ventricular (64). Tsutsumi e colaboradores descreveram que o índice Tei também se altera nos fetos com crescimento intrauterino restrito. É um índice que depende da IG fetal (62).

Até o momento, os valores considerados normais encontrados na literatura podem ser vistos na Tabela 6. No geral eles são mais altos na prematuridade e vão diminuindo linearmente durante 18 – 33 semanas e mais rapidamente após as 34 semanas (62-64, 66, 70, 74, 75).

Tabela 6: Valores Normais do Índice Tei

Autores	Idade Gestacional (em semanas)	Ventrículo D	Ventrículo E
Tsutsumi – 1999	18 – 26	0,62 ± 0,06	0,62 ± 0,07
	27 – 33	0,53 ± 0,04	0,51 ± 0,04
	34 – 40	0,49 ± 0,05	0,43 ± 0,03
Falkensammer - 2001	24 – 34	0,38 ± 0,04	0,41 ± 0,05
Eidem – 2001	28 (20 – 40)	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,06
Friedman – 2003	18 – 31	-	0,53 ± 0,13
Ichizuka – 2005	37	0,31 (0,15 – 0,48)	0,29 (0,10 – 0,56)
Chen – 2006	18 – 28	0,39 ± 0,04	0,37 ± 0,08
	28 – 37	0,30 ± 0,05	0,27 ± 0,05
Barberato – 2006	26 – 33	-	0,44 ± 0,02

A disfunção contrátil cardíaca é uma consequência grave da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Na infecção intrauterina, as concentrações de várias citocinas aumentam no fluido amniótico e a SRIF tem se associado com a falha cardiorrespiratória pela disfunção miocárdica e pela hemodinâmica alterada causada pelas citocinas (4, 36). O índice Tei poderia ser utilizado para avaliar o desempenho cardíaco naqueles fetos expostos à infecção como o que acontece na ROPREMA, a fim de avaliar seu comprometimento. Não encontramos estudos que tenham utilizado o índice de desempenho miocárdico para avaliação de fetos de mães com ROPREMA pré-termo nas bases de dados pesquisadas (Pubmed, Cochrane, Scielo, Lilacs).

6. O ESTUDO DOPPLER DA ARTÉRIA UMBILICAL NA ROPREMA

6.1. CONCEITOS GERAIS

A Dopplervelocimetria fornece informações quanto à hemodinâmica materna, placentária e fetal em uma série de situações. Permite avaliar a circulação materno-fetal de forma não-invasiva, pelo estudo da resistência do leito vascular útero-placentário (artérias uterinas e umbilicais), circulação cerebral fetal (artéria cerebral média) e na avaliação da função cardíaca fetal (Doppler venoso) (76). O estudo da circulação fetoplacentária é essencial no melhor entendimento da fisiopatologia das alterações nas gestações de alto risco e em seu manejo clínico (77). Os estudos de meta-análise mostraram redução significativa da mortalidade perinatal em gestações de alto risco quando os fetos eram acompanhados com Dopplervelocimetria da artéria umbilical (78, 79). Estudos comparativos entre Doppler e MAP mostraram que

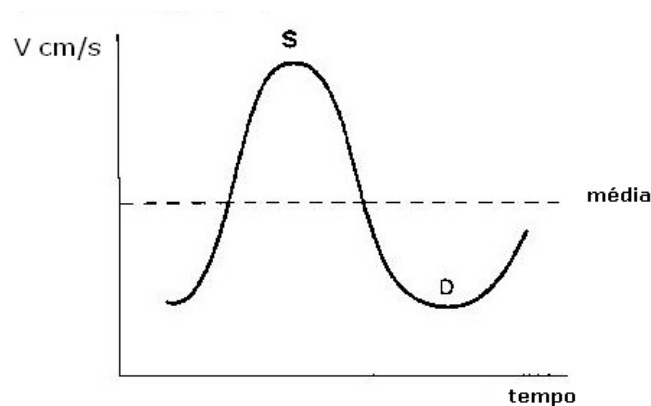
fetos com MAP normal e Doppler anormal tiveram evolução clínica pior que aqueles com MAP anormal e Doppler normal. Com ambos anormais, o prognóstico foi muito pior.

De acordo com Magalhães e colaboradores, a onda Doppler (ou Doppler espectral) é formada pelo somatório das velocidades de cada uma das hemácias contidas em um determinado segmento de um vaso durante o ciclo cardíaco (sístole e diástole). Quanto menor a velocidade do fluxo durante a diástole, maior a resistência periférica do território vascular examinado e vice-versa (27).

Os principais índices usados na descrição da onda Dopplervelocimétrica (Figura 6) são os seguintes (80):

1. Índice de pulsatilidade (IP): $S - D / \text{Velocidade média}$
2. Índice de resistência (IR): $S - D/S$
3. Relação S/D ou relação A/B: S / D

Figura 6: Índices Dopplervelocimétricos com a variação de frequência sistólica (S) e diastólica final (D) na onda de fluxo. (Adaptada de McCowan, 2009)



Índice de Resistência = $S - D/S$ Razão S/D = S/D Índice de Pulsatilidade = $S - D/\text{média}$

Todos os índices guardam relação direta entre si, ou seja, quanto maior o índice, maior a impedância do tecido irrigado pelo vaso estudado.

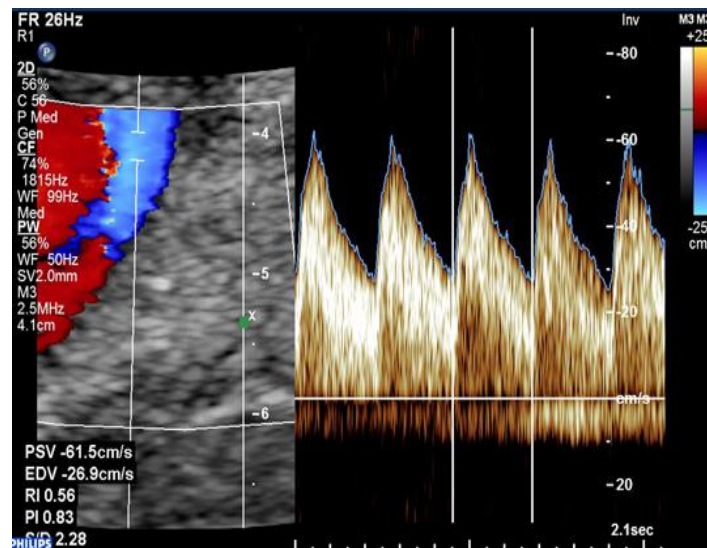
A relação S/D foi o primeiro índice utilizado, por sua simplicidade, nos estudos iniciais sobre Doppler, ainda registrando-se seu uso na prática clínica por alguns profissionais (81). Magalhães descreve que o IR é o mais utilizado na prática clínica, por hábito e facilidade de interpretação, uma vez que os resultados obtidos variam, em geral, entre zero e 1. O IP é o índice que engloba o conceito de velocidade média, permitindo sua utilização nos vasos com fluxo diastólico zero e reverso (27)

6.2. O DOPPLER DA ARTÉRIA UMBILICAL

A artéria umbilical foi o primeiro vaso fetal analisado pela Dopplervelocimetria. Não sofre variações apreciáveis durante o dia e não é afetada pelo comportamento fetal sono-vigília (77). As artérias umbilicais levam o sangue do feto em direção à placenta, onde ocorre sua oxigenação e o posterior retorno através da veia umbilical. Quando avaliamos o fluxo nas artérias umbilicais através do Doppler, estamos medindo a impedância no leito placentário. O Doppler das artérias umbilicais constitui-se assim em um teste indireto de função placentária (Figura 7) (27).

De acordo com McCowan, em gestações normais, há um aumento progressivo na velocidade diastólica final devido ao crescimento fetal e dilatação da circulação pelo cordão umbilical. Desta forma os índices de resistência caem normalmente e sua elevação reflete as adversidades às quais os fetos estão sendo submetidos (80). Nicolaidis descreve que as variações intra e entre observadores giram em torno de 10%, não interferindo na avaliação final do exame dopplervelocimétrico (77).

Figura 7: Doppler da Artéria Umbilical



http://www.uptodate.com/online/content/images/obst_pix/Duplex_pulsed_doppler_sonog.jpg

(imagem obtida por licenciamento para uso do site pelo HCPA)

A Dopplervelocimetria da artéria umbilical está indicada para avaliação das condições clínicas caracterizadas por comprometimento hipóxico e nutritivo crônico do feto, vasculopatias maternas e fetais (81). De acordo com Magalhães e outros, normalmente as artérias umbilicais exibem diminuição da resistência e aumento do fluxo com a evolução da gestação, refletindo a multiplicação dos pequenos vasos da microcirculação placentária e a maturação dos vilos terciários. O aumento da impedância causado pela obliteração das arteríolas do sistema vilositário terciário, achado presente na hipertensão e nas patologias restritivas, é detectado pelo Doppler como redução do componente de fluxo diastólico e consequente elevação dos índices (S/D, IR ou IP). As alterações do fluxo diastólico podem ser quantificadas através dos índices ou descritas através de análise qualitativa dos espectros de onda

(diástole zero, diástole reversa) (27, 28).

De acordo com Valcamonico e colaboradores, um índice alterado não indica o sofrimento fetal em si, mas sim comprometimento grave na perfusão fetoplacentária, geralmente associada à hipóxia e à acidemia fetal, e as alterações do Doppler da artéria umbilical estão comprovadamente associadas a aumento na mortalidade fetal e neonatal e no risco de déficit neurológico pós-natal (82). Mais recentemente, Kamoji demonstrou que as anormalidades do Doppler umbilical nos prematuros, especialmente a diástole zero ou reversa, foram associadas com a enterocolite necrotizante (83).

Gonçalves descreve que as alterações Dopplervelocimétricas da artéria umbilical podem ser vistas semanas antes de o feto apresentar sinais de sofrimento, podendo preceder em dias as alterações na MAP. Estas alterações estão associadas ao aumento da mortalidade perinatal nos fetos que pioram em exames seriados (76). A maioria dos estudos randomizados de Doppler da artéria umbilical em gestações de alto risco mostraram resultados significativos naquelas complicadas por crescimento fetal restrito ou pré-eclâmpsia, com alterações dos níveis normais de impedância, resistência e na diástole, sugerindo que no manejo clínico destas gestações esta modalidade de avaliação de bem-estar fetal deva ser integrada (81). Os valores normais do IR da artéria umbilical de acordo com a IG podem ser vistos na Tabela 7 (84). A média para as IG entre 24 e 34 semanas é de 0.611 ± 0.063 ; os valores médios são utilizados na rotina por ultrassonografistas na realização do estudo Doppler.

Tabela 7: Índice de Resistência da Artéria Umbilical entre 20 e 40 semanas de Idade Gestacional

Idade Gestacional	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
20	0.567	0.690	0.802
21	0.557	0.680	0.793
22	0.548	0.671	0.784
23	0.539	0.663	0.776
24	0.530	0.655	0.768
25	0.522	0.646	0.760
26	0.514	0.639	0.752
27	0.506	0.631	0.745
28	0.498	0.623	0.737
29	0.490	0.615	0.730
30	0.482	0.608	0.723
31	0.474	0.600	0.715
32	0.465	0.592	0.707
33	0.457	0.584	0.700
34	0.449	0.576	0.692
35	0.440	0.567	0.684
36	0.431	0.559	0.675
37	0.422	0.550	0.667
38	0.412	0.540	0.657
39	0.402	0.530	0.648
40	0.390	0.519	0.637

Adaptada de Merz, 2005

6.3. PERSPECTIVAS DO DOPPLER NA ROPREMA

A racionalização para o uso do Doppler nas gestações com ROPREMA seria que a diminuição do líquido amniótico e a infecção na decídua coriônica causariam constrição do cordão umbilical e dos vilos coriônicos, com consequente alteração na perfusão placentária. Yoon e colaboradores postulam que a função placentária se modifica como resposta à inflamação do componente fetal (29) e, como já foi descrito anteriormente, a corioamnionite pode contribuir para a injúria cerebral intrauterina através da trombose não-oclusiva coriônica e hipóxia crônica (12). Desta forma, as

alterações do Doppler estão relacionadas com o pior prognóstico fetal, o que faz dele um possível método de associação diagnóstica do comprometimento neonatal nesta patologia.

Estudos realizados com o Doppler da circulação umbilical arterial nas gestações com corioamnionite apresentam resultados conflitantes, alguns com aumento e outros sem alterações na impedância e demais parâmetros (8, 82). A principal utilização do Doppler até o momento seria na diferenciação entre a oligoidramnia pela amniorrexe e aquela causada por insuficiência placentária (81). As variações nos índices dopplervelocimétricos ainda representam um campo de investigação.

Em estudos experimentais da fisiopatologia das alterações causadas pelas citocinas pró-inflamatórias na infecção intra-amniótica e consequente SRIF, Rounioja demonstrou que ocorre um aumento da impedância vascular placentária e na circulação arterial periférica do feto, indicada por aumento dos índices de resistência da artéria umbilical e aorta descendente (49).

Assim, como não há consenso na utilização do Doppler na ROPREMA, e como este método de avaliação do bem-estar fetal é o único atualmente aceito como modificador dos desfechos fetais adversos (78, 79), a realização de pesquisas nesta área é válida e relevante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005; 32(3):411-28.
2. Dinsmoor M, Bachman R, Haney E, Goldstei M, MacKendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190:183-7.
3. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Berry S. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179:194-202.
4. Romero R, Espinoza L, Gonçalves L, Gomez R, Medina L, Silva M, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004; 16:146-57.
5. Perroni A, Bittar R, Zugaib M. Corioamnionite como Causa de Trabalho de Parto Prematuro Espontâneo. *Femina*, 2006; 34(1):67-71.
6. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003; 13(2):102-9.
7. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*, 2003; 83(2):85-96.
8. Ovalle A, Figueroa J, Gómez F, Martínez M, Ocaranza M, Kakarieka E, et al. Relación entre doppler de la arteria umbilical, invasión microbiana de la cavidade amniótica, funisitis y resultado adverso neonatal en la rotura de membranas de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2005; 70(6):375-85.
9. Accetta SG, Jiménez MF. Ruptura Prematura de Membranas. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editors. *Rotinas em Obstetrícia*. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 97-104.
10. Jun J, Yoon B, Romero R, Kim M, Moon J, Ki S, et al. Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183(4):868-73.
11. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim Y, Gomez R, Yoon B, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002; 11(1):18-25.
12. Yoon B, Romero R, Park J, Kim M, Oh S, Kim J, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183(5):1124-9.

13. Kim J, Yoon B, Romero R, Moon J, Kim M, Park S, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185(2):496-500.
14. Kim J, Yoon B, Park S, Kim M, Chi J. Acute funisitis of preterm but not term placentas is associated with severe fetal inflammatory response. *Hum Pathol*, 2001; 32(6):623-9.
15. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee S. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193(3 pt 1):708-13.
16. Ovalle A, Martinez M, Kakarieka E, Gomez R, Torres J, Fuentes A, et al. Histología placentaria en rotura de membranas de pretérmino. *Rev Med Chile*, 1998; 126(8):930-42.
17. Newton E. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes and Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*, 2005; 32(3):571-600.
18. Fleming A, Salafia C, Vintzileos A, Rodis J, Campbell W, Bantham K. The relationships among umbilical artery velocimetry, fetal biophysical profile, and placental inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164(1 pt1):38-41.
19. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997; 76(6):532-5.
20. Ghidini A, Salafia C, Kirn V, Doria V, Spong C. Biophysical Profile in Predicting Acute Ascending Infection in Preterm Rupture of Membranes Before 32 Weeks. *Obstet Gynecol*, 2000; 96:201-6.
21. Del Valle G, Joffe G, Izquierdo L, Smith J, Gilson G, Curet L. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1992; 80(1):106-10.
22. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Valério EG, Müller ALL. Infecção Intra-Amniótica. In: Ramos JGL, Martins-Costa SH, Barros E, Machado A, editors. *Antimicrobianos em Ginecologia e Obstetrícia*. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 159 - 66.
23. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Valério EG, Müller ALL. Infecção intra-amniótica. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editors. *Rotinas em Obstetrícia*. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 178-83.
24. Vintzileos A, Knuppel R. Fetal biophysical assessment in premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol*, 1995; 38(1):45-58.

25. Ott W, Mora G, Arias F, Sunderji S, Sheldon G. Comparison of the modified biophysical profile to a "new" biophysical profile incorporating the middle cerebral artery to umbilical artery velocity flow systolic/diastolic ratio. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178(6):1346-53.
26. Zielinsky P. Função Cardíaca Fetal. In: Zielinsky P, editor. *Cardiologia Fetal - Ciência e Prática*. Rio de Janeiro: REVINTER, 2006; p. 183-202.
27. Magalhães JA, Jiménez MF, Freitas F, Müller ALL, Dias RP. Avaliação da saúde fetal. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editors. *Rotinas em Obstetrícia*. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; p. 141-66.
28. Nicolaidis K, Rizzo G, Hecker H, Ximenes R. Doppler studies in preterm prelabor amniorrhexis. In: *Doppler in Obstetrics*. [database on the Internet]. www.centrus.com.br/DiplomaFMF/SeriesFMF/capitulos-html. [cited 01/09/2008].
29. Yoon B, Kim Y, Romero R, Kim J, Park K, Kim M, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181:784-8.
30. Newton ER. Intraamniotic infection. In: UpToDate. [database on the Internet]. www.uptodateonline.com. [cited 08/10/2008].
31. Duff P. Preterm premature rupture of membranes. In: UpToDate. [database on the Internet]. www.uptodateonline.com. [cited 08/10/2008].
32. Spara P, Mauad Filho F, Beitune P, Costa A, Morais E, Rizzatti W, et al. Avaliação Cervical em Gestantes com Rotura Prematura Pré-Termo de Membranas. *Femina*, 2006; 34(2):123-7.
33. ACOG. ACOG Practice Bulletin N° 80. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 2007; 109(4):1007-19.
34. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2001; 10(2):107-11.
35. Ovalle A, Gómez F, Martínez M, Kakarieka E, Fuentes A, Aspillaga C, et al. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Med Chile*, 2005; 133:51-61.
36. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Edwin S, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179:186-93.
37. Arada I, Ergaz Z. The Fetal Inflammatory Response Syndrome and Associated Infant Morbidity. *IMAJ*, 2004; 6:766-9.

38. Tanir H, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003; 82(2):167-72.
39. Smulian J, Shen-Schwarz S, Vintzileos A, Lake M, Ananth C. Clinical Chorioamnionitis and Histologic Placental Inflammation. *Obstet Gynecol*, 1999; 94(6):1000-5.
40. Shimm S, Romero R, Hongs J, Park C, Jun J, Kim B, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191(4):1339-45.
41. Sperling R, Newton E, Gibbs R. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis*, 1988; 157(1):113-7.
42. Mercer B, Rabello Y, Thurnau G, Miodovnik M, Goldberg R, Das A, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: Impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 194:438-45.
43. El-Haieg D, Zidan A, El-Nemr M. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG*, 2008; 115:836-41.
44. Viscardi R, Muhumuza C, Rodriguez A, Fairchild K, Sun C, Gross G, et al. Inflammatory Markers in Intrauterine and Fetal Blood and Cerebrospinal Fluid Compartments Are Associated with Adverse Pulmonary and Neurological Outcomes in Preterm Infants. *Ped Res*, 2004; 55(6):1009-17.
45. Yoon B, Romero R, Kim K, Park J, Ki S, Kim B, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181(4):773-9.
46. Yoon B, Park C, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG*, 2003; 110(Suppl 20):124-7.
47. Rodts-Palenik S, Wyatt-Ashmead J, Pang Y, Thigpen B, Cai Z, Rhodes P, et al. Maternal infection-induced white matter injury is reduced by treatment with interleukin-10. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:1387-92.
48. Athayde N, Romero R, Maymon E, Gomez R, Pacora P, Yoon B, et al. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182(1 pt1):135-41.
49. Rounioja S, Rasanen J, Glumoff V, Ojaniemi M, Makikallio K, Hallman M. Intra-amniotic lipopolysaccharide leads to fetal cardiac dysfunction. A mouse model for fetal inflammatory response. *Cardiovasc Res*, 2003; 60(1):156-64.

50. Ramsey P, Lieman J, CG B, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(4):1162-6.
51. Alexander J, Gilstrap L, Cox S, Mcintire D, Leveno K. Clinical Chorioamnionitis and the Prognosis for Very Low Birth Weight Infants. *Obstet Gynecol*, 1998; 91(5 pt1):725-9.
52. Dexter S, Malee M, Pinar H, Hogan J, Carpenter M, Vohr B. Influence of Chorioamnionitis on Developmental Outcome in Very Low Birth Weight Infants. *Obstet Gynecol*, 1999; 94(2):267-73.
53. Ghidini A, Salafia C, Minior V. Lack of relationship between histologic chorioamnionitis and duration of the latency period in preterm rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1998; 7(5):238-42.
54. Gomez R, Romero R, Nien J, Medina L, Carstens M, Kim Y, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2007; 20(2):167-73.
55. Kenyon S, Taylor D, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet*, 2001; 357:979-88.
56. Kenyon S, Taylor D, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. *Lancet*, 2001; 357:981-90.
57. Kenyon S, Pike K, Jones D, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*, 2008; 372(9646):1319-27.
58. Kenyon S, Pike K, Jones D, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*, 2008; 372(9646):1310-8.
59. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M, et al. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999; 78(9):768-73.
60. Spinillo A, Montanari L, Sanpaolo P, Bergante C, Chiara A, Fazzi E. Fetal Growth and Infant Neurodevelopmental Outcome After Preterm Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*, 2004; 103(6):1286-93.
61. Zielinsky P. O feto e a hermenêutica da diástole. *Arq Bras Cardiol*, 2002; 79(6):640-3.
62. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Ped Intern*, 1999; 41:722-7.

63. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein J. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21(1):33-6.
64. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Ear Hum Develop*, 2005; 81:273-9.
65. Zielinsky P, Nicoloso L, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E, et al. Alternative parameters for echodiagraphic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res*, 2004; 37(1):31-6.
66. Eidem B, Edwards J, Cetta F. Quantitative Assessment of Fetal Ventricular Function: Establishing Normal Values of the Myocardial Performance Index in the Fetus. *Echocardiog*, 2001; 18(1):9-13.
67. Koga T, Athayde N, Trudinger B. The fetal cardiac isovolumetric contraction time in normal pregnancy and in pregnancy with placental vascular disease: the first clinical report using a new ultrasound technique. *BJOG*, 2001; 108:179-85.
68. Pineda L, Moreno A, Azcárate M, Zea M, Gómez F, Bullón M, et al. Contribution of Doppler Atrioventricular Flow Waves to Ventricular Filling in the Human Fetus. *Pediatr Cardiol*, 2000; 21:422-8.
69. Makikallio K, Rasanen J, Makikallio T, Vuolteenaho O, Huhta J. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008; 31:48-54.
70. Barberato M, Barberato S, Gomes C, Costa S. Influência da idade gestacional no índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) do ventrículo esquerdo em fetos com coração normal. *Rev bras ecocardiog*, 2006; 19(1):31-6.
71. Tei C, Ling L, Hodge D, Bailey K, Oh J, Rodeheffer R, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995; 26(6):357-66.
72. Pellett A, Tolar W, Merwin D, Kerut E. The Tei Index: Methodology and Disease State Values. *Echocardiog*, 2004; 21(7):669-72.
73. Mooradian S, Goldberg C, Crowley D, Ludomirski A. Evaluation of a Noninvasive Index of Global Ventricular Function to Predict Rejection After Pediatric Cardiac Transplantation. *Am J Cardiol*, 2000; 86:358-61.
74. Falkensammer C, Paul J, Huhta J. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinatal Med*, 2001; 29(5):390-8.

75. Chen Q, Sun X, Liu H. Assessment of myocardial performance in fetuses by using Tei index. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2006; 41(6):387-90.
76. Gonçalves L. Dopplerfluxometria em Obstetrícia. *Femina*, 1995; 23(7):641-52.
77. Nicolaides K, Rizzo G, Hecker H, Ximenes R. Methodology of Doppler assessment of the placental & fetal circulationst. In: Doppler in Obstetrics. [database on the Internet]. [www.centrus.com.br/ DiplomaFMF/ SeriesFMF/ doppler/capitulos-html](http://www.centrus.com.br/DiplomaFMF/SeriesFMF/doppler/capitulos-html). [cited 01/09/2008].
78. Alfirevic Z, Neilson J. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172(5):1379-87.
79. Neilson J, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD 000073; 2.
80. McCowan L. Doppler Studies in High Risk Pregnancies. In: Newborn Services Clinical Guideline. [database on the Internet]; www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Maternal/DopplerStudiesInHighRiskPregnancies.html. [cited 01/03/2009]
81. Maulik M. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance. In: UpToDate. [database on the Internet]. www.uptodateonline.com. [cited 08/10/2008].
82. Valcamonico A, Accorsi P, Battaglia S, Soregaroli M, Beretta D, Frusca T. Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 114(1):23-8.
83. Kamoji V, Dorling J, Menktelow B, Draper E, Field D. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr*, 2008; 97(3):327-31.
84. Merz E. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
85. Guerina N. Bacterial and Fungal Infections. In: Cloherty J, Stark A, editors. *Manual of Neonatal Care*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 271-300.
86. Hargitai B, Marton T, Cox P. Examination of the human placenta. *J Clin Path*, 2004; 57:785-92.
87. Salafia C, Weigl C, Silberman L. The Prevalence and Distribution of Acute Placental Inflammation in Uncomplicated Term Pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1989; 73(3 pt 1):383-9.

OBJETIVOS

Este estudo propõe-se a:

A) Verificar se existe associação entre as alterações no Ecocardiograma fetal com Doppler e no Estudo Doppler da artéria umbilical e a Síndrome de Resposta Inflamatória Fetal (SRIF) em pacientes com Rotura das Membranas Amnióticas (ROPREMA) pré-termo através:

1. Do cálculo do Índice Tei (índice de desempenho miocárdico);
2. Dos demais valores do Doppler cardíaco:
 - 2.1. Intervalo “a”;
 - 2.2. Tempos de contração e relaxamento isovolumétricos;
 - 2.3. Tempo de ejeção;
 - 2.4. Razão E/A Mitral e Tricúspide;
3. Do índice de resistência da artéria umbilical.
4. Do diagnóstico de SRIF confirmado pelo:
 - 4.1. Estudo histopatológico da placenta e anexos;
 - 4.2. Diagnóstico de sepse neonatal.

B) Analisar as características do manejo expectante utilizado atualmente no HCPA nas pacientes com ROPREMA pré-termo e propor modificações neste manejo.

ARTIGO EM INGLÊS**NEW PERSPECTIVES ON THE MANAGEMENT OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES (PPROM) WITH CARDIAC AND UMBILICAL ARTERY DOPPLER TO DIAGNOSE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (FIRS).****Short Title: Doppler in PROM and FIRS**

Ana Lúcia Letti Müller^{1 2}, Patrícia de Moura Barrios¹, Lúcia Maria Kliemann³, Edimárlei Gonsales Valério^{1 2}, Rose Gasnier^{1 2} and José Antonio de Azevedo Magalhães^{1 2}.

¹Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Setor de Medicina Fetal.

²Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³Serviço de Patologia do HCPA.

Correspondence:

Ana Lúcia Letti Müller

Rua Felicíssimo de Azevedo, 1269/ 601

90540.110 - Porto Alegre – RS – Brazil

Phone: 55 51 21018117 – Fax: 55 51 21018138

E-mail: amuller@hcpa.ufrgs.br

KEY WORDS: PROM, Fetal Inflammatory Response Syndrome, Tei index, umbilical artery Doppler, chorioamnionitis, neonatal sepsis

ABSTRACT

Objectives: Verify the existence of association between cardiac and umbilical artery Doppler alterations and Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) in patients with Premature Rupture of Amniotic Membranes (PROM) before 34 weeks of gestational age (GA).

Methods: Controlled cohort study including 15 single pregnant women, confirmed PROM (group 1), attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, GA between 24 and 33 weeks + 4 days, admitted for expectant management (October 2007 - March 2008). Fetal echocardiography and umbilical artery Doppler study were performed every 7-10 days up to interruption of gestation. Controls were 15 single normal pregnant women (group 2), same GA to perform echocardiography and followed up until birth. Placentas were sent for histopathological examination and newborns (NB) were followed up on to investigate neonatal sepsis diagnostic.

Results: Neonatal sepsis was diagnosed in 73.3% and histologic chorioamnionitis confirmed FIRS in 86.7% in group 1 versus 6.7% sepsis and 26.7% chorioamnionitis in group 2 ($P=0,001$). Ejection time and Tei index of the left ventricle in cardiac Doppler were significant different between groups (164.53×183.86 cm/sec, $P=0.003$ and 0.628×0.508 , $P= 0.007$, respectively). Umbilical artery resistance index was significant different between group 1 and population mean (0.661×0.611 ; $P=0.02$); in group 1, between the septic and the non-septic NB (0.692×0.576 ; $P=0.003$).

Conclusions: This study has demonstrated the existence of cardiac and umbilical artery Doppler alterations in patients with preterm PROM, probably by fetal

inflammatory compromise. This finding may interfere in current expectant management of preterm PROM with interruption of gestation before 34 weeks.

INTRODUCTION

Chorioamnionitis, which follows microbial invasion of the amniotic cavity that occurs in around 30% of pregnant women with Premature Rupture of Amniotic Membranes (PROM) at the start of the condition and in 75% of them at the time of delivery ^{1,2}. It's associated with the consequences of intrauterine infection of the fetus causing greater neonatal morbidity ^{3,4}, and confirmed in 40% of PROM cases by identifying histological alterations ^{5,6}. In the fetus, intrauterine infection is also known as Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) and is characterized by multiorganic involvement, including cardiac stress ^{1,2,7,8}. Its markers are high plasmatic interleukin 6 (IL6), chorionic funisitis and vasculitis ^{9,10}. However, to be diagnosed it is necessary to collect fetal blood, an invasive method, and histologic identification is only obtained after birth, lately ⁷. It is known that in over 50% of Preterm PROM (PPROM) cases the fetuses will develop FIRS ^{1,2}, and its identification becomes important for managing neonatal complications.

In FIRS, the heart is one of the main systemic immunological activation target organs and, when it is affected it collaborates in the generation of the syndrome related complications ¹. The fetuses develop blood flow speed changes through the cardiac cavities and valves, and the modifications are constituted mainly in change to the cardiac function with increase in the left ventricular compliance and its diagnostic can be done through a non-invasive method ². Diastolic dysfunction has been recognized as one of the causes for fetal heart failure ^{2,11}. The alteration represents a compensation mechanism similar to that of adults with sepsis ¹. Fetuses with altered

cardiac compliance in FIRS feature worse cerebral perfusion with in utero hypotension and cerebral ischemia that lead to leukomalacia¹². Ante partum cardiotocography (CTG) and fetal Biophysical Profile (BPP) are useful to detect the fetus with risk of infection, but are not sufficient to characterize the cardiovascular response to the infection/inflammation¹³. In PPRM, fetuses would present this failure with modification of the blood flow waves caused by the compensation defense mechanism against the inflammation². When assessing cardiac function and its alterations with flow analysis through the cardiac mitral and tricuspid valves and myocardial performance through an index performed with pulsed Doppler called Tei index, unfavorable perinatal outcomes can be predicted^{2,14}.

The umbilical artery Doppler is one more non-invasive diagnostic method used to predict perinatal complications^{15,16}. It has shown an important benefit to provide the perinatal risk prognostic in pregnant women with risk of uteroplacental insufficiency, and it would be an additional method to assess patients with PPRM to predict the neonatal adverse outcome and chorioamnionitis responsible for FIRS⁴. Placental function is modified as a response to the fetal component inflammation and chorioamnionitis can contribute to intrauterine cerebral injury through chorionic occlusive thrombosis and chronic hypoxia¹⁰. This way, umbilical Doppler abnormalities are related with the worst fetal prognostic, which also makes it a likely method of neonatal compromise diagnostic association in this pathology^{4,17}.

The main objective of this paper was to verify the existence of association between cardiac and umbilical artery Doppler alterations and FIRS in patients with PROM under 34 weeks gestational age (GA). Since there is still no consensus for the best obstetric assessment to be performed in PPRM expectant management, it was the adverse perinatal outcome results that was sought; although prematurity has the

worst outcomes, in FIRS they are as serious or more, which justifies the interruption of gestation in the cases of PPRM before the forecast limit ⁶.

METHODS

A controlled cohort study, approved by the Ethic Committee was carried out. All patients included were informed about the study and signed the consent form.

The study population comprised pregnant women over 18 years of age with typical background of loss of amniotic fluid admitted to Obstetrics Center at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in the period from October 2007 to March 2008, and the controls were pregnant women with normal evolution who had their prenatal with the research paper co-authors at a basic health unit in the period from October 2007 to August 2008.

The inclusion criteria for the cases were as follows:

1. Confirmation of loss of amniotic fluid through clinical exam by viewing through the external cervical orifice with sterile speculum and/or by ultrasonography with identification of oligohydramnios with no other cause.
2. GA between 24 and 33 weeks + 4 days confirmed by the date of the last menstruation more uterine height in the first three months, or ultrasonography performed before 23 weeks.
3. Evolution without labor and no premature interruption of pregnancy 24 hours after hospitalization.

The criteria for exclusion were as follows:

1. Congenital abnormality or fetal death.
2. Previous alteration on the fetal heart or the Doppler study in the prenatal.
3. Multiple gestation.

4. Associated obstetric pathologies: preeclampsia, diabetes mellitus and intrauterine growth restriction.
5. Ovular infection at the time of hospitalization.
6. Clinical maternal pathologies with risk of uteroplacental insufficiency: systemic arterial hypertension, systemic lupus erithematosus, nephropathy, cardiopathy.
7. Presence of an *in situ* intrauterine device (IUD) (increased risk of infection).

The inclusion criteria for the controls were as follows: same gestational age to perform echocardiography and not present any exclusion criteria – normal pregnancies.

Patients with PPRM followed the recommended procedure at the HCPA: collection of routine laboratory exams (hemogram, uroculture, group B streptococcus screen) and ultrasonography to assess fetal biometrics and gestational age, use of corticoid for fetal lung maturity after collecting the hemogram and daily BPP assessment. Pregnancy interruption took place at 34 weeks if were no changes occurred that would premature delivery (infection, fetal distress, labor). The use of antibiotics is not a HCPA routine in the expectant PPRM procedure, except to treat infections such as urinary infection and for group B streptococcus intrapartum prophylaxis. After inclusion in the research and filling in the investigation form, fetal echocardiogram and umbilical artery Doppler study were performed.

The control group patients underwent the fetal echocardiography exam after inclusion and had habitual prenatal follow-up, having their labor attended at the HCPA.

The fetal echocardiography exam for non-invasive assessment of ventricular performance in fetal life, when studying the ventricle relaxation and filling dynamics

through the flow speed was performed by cutting 4 or 5 chambers with continuous Doppler with a 5 to 7 mHz transducer and a device model ATL HDI 5000 (Boethl WA – USA, 2005) by the same professional on all patients. The flow rate for 3 to 5 beats was assessed, and the values for each compartment (mitral, tricuspid and ventricular) were measured and their mean was used. Calculation of the Tei index of left ventricle (myocardium performance index) involves measuring the time interval a , extending from the cessation of mitral inflow to its subsequent onset, and ejection time b which is the duration of the left ventricular outflow velocity spectrum; interval a includes the ejection, isovolumetric contraction and relaxation times¹⁴.

The Doppler study of the umbilical artery was performed with an Aloka 1700 SSD Dynaview II (Aloka Company – Japan, 1999) device donated by the Fetal Medicine Foundation – London to be used for research at the Fetal Medicine Section at the HCPA by the same professional on all patients. In the umbilical artery flow assessment, the placental vascular bed impedance and the fetoplacental circulation were measured; the lower the flow velocity during diastole, the higher the peripheral resistance of the examined vascular territory and vice-versa. The umbilical Doppler was performed on a free cord loop close to the placental insertion and assessing the flow wave for 5 to 7 beats using the average value found and followed the study standards of the Doppler velocimetric indexes¹⁸.

The ultrasonography exam was performed by a single observer at the time of execution, considering that in PROM uterine excitability is increased, which may lead to preterm birth¹⁹. The exams were repeated with 7 to 10 das intervals up to the end of pregnancy.

After birth, the placentas were sent to the HCPA Pathology Service for histopathological study through the hematoxylin/eosin (HE) coloring method. There

were 4 laminas including 3 umbilical cord cuts, 2 membrane roll cuts, and 3 chorionic disk cuts (8 cuts on 4 blades) according to indication suggested by Hargitei et al²⁰ for placenta examination on patients with maternal fever / prematurity < 34 weeks without restricted growth nor preeclampsia / severe fetal distress / neonatal infection / PPRM.

The newborns (NB) were followed up on to investigate the neonatal sepsis diagnostic, whose criteria were adapted from Guerina (1998)²¹.

The variables studied were the following: age, education, skin color, parity, GA at the inclusion in the study and end of pregnancy, reason to interrupt the gestation, type of delivery, NB weight and APGAR, clinical parameters of maternal infection (infectious hemogram and ovular infection), BPP, neonatal infection (sepsis), initial and final amniorrhexis time, echocardiography parameters (isovolumetric contraction and relaxation times, ejection time and Tei index of the left ventricle, flow velocity in the mitral and tricuspid valves), umbilical artery resistance index and histopathological study of the placenta, membranes and cord in search of infection (funisitis, chorioamnionitis and placentitis).

To detect a difference between patients with and without PPRM at 50% in the FIRS occurrence (literature data), and identify any possible new diagnostic markers, considering $\alpha = 0.05$ and power of 80% a sample of at least 15 patients in each group was calculated. The data were analyzed with the SPSS v. 14.0 program. Categorical variables were described through percentage relative frequencies. Quantitative variables were described by mean and standard deviation when symmetrical distribution, and median with extremes when asymmetrical. Categorical variables were compared by the Chi-square test or Fisher's exact test. Symmetrical

quantitative variables were compared by the Student t test for independent samples and the asymmetrical ones by the Mann-Whitney test.

RESULTS

Twenty one patients with PPRM were eligible for the study; out of which 6 were excluded (3 ovular infections at the time of hospitalization, 1 with *in situ* IUD, 1 with fetal cardiac malformation and 1 with associated preeclampsia). The 15 remaining patients formed group 1 (PPROM with expectant management) and 15 patients were included to form group 2 (control, normal pregnant women).

The demographic and obstetrical characteristics are shown in Table 1.

Regarding clinical, laboratory and post-natal infection and FIRS markers, they were more present in PPRM (group 1) and are shown in Table 2. No one patient used antibiotics before fetal echocardiography exam. BPP was only performed in group 1 according to the expectant management and was altered in only 30% of patients, although neonatal sepsis was diagnosed in 73.3% of the PPRM cases according to the criteria used ($P < 0.001$). Histologic chorioamnionitis was confirmed as a marker for fetal infection in patients with PPRM, being present in 86.7% of the placentas ($P = 0.003$) and in the analysis by separate tissue (umbilical cord, amniotic membranes and chorionic disk) the statistical difference remained.

An analysis was made in group 1 between septic and non-septic NB in relation to the time of amniorrhexis (Table 3) and in relation to the interruption of pregnancy due to infection, spontaneous labor (which in most patients with PROM it is triggered by the infection itself) and by induction by the limit gestational age of 34 weeks, where the latter was the reason for interrupting the pregnancy in 27.3% of patients with neonatal sepsis diagnostic (Table 4).

To assess the echographic parameters, the exam was repeated every 7 to 10 days in group 1 and the last echocardiography was compared with group 2. The maximum interval between the last exam and delivery was of 5 days. The Tei index and the ejection time of the left ventricle presented a significant difference between the groups (Table 5 and Figures 1 and 2). The last umbilical Doppler was compared with population mean, because the exam wasn't done in control group. The population mean used was the same used at the Setor de Medicina Fetal at Doppler studies in routine (0.611 in GA between 24 to 34 weeks) ²². The umbilical artery Doppler study analysis showed a significant difference the umbilical artery resistance index between group 1 and population mean (0.661 x 0.611; P=0.02). In group 1, the index was significant different between septic and non-septic (Table 6). Such differences can be better observed in the analysis in Figure 3.

DISCUSSION

PPROM is one of the major causes for global perinatal morbimortality and affects around 3% of pregnancies; it is also responsible for approximately 1/3 of all premature births ²³. The standard procedure for pregnant women with PROM and gestational age before 34 weeks, without labor and no clinical evidence of infection or fetal distress is the expectant management, that is, by assessing the risk/benefit of maintaining/interrupting pregnancy considering the INFECTION X PREMATURITY complications, the latter have more importance ¹⁹. Such complications are responsible for the majority of perinatal morbidity and mortality in NB with no abnormalities associated with more than 70% of fetal and neonatal deaths ²³.

In expectant management, interruption only takes place before 34 weeks, when signs of fetal infection or compromise are identified and to diagnose the infection during the PROM period, beside the clinical diagnostic, laboratory exams and fetal wellbeing assessment are used with the BPP, which changes in cases of intrauterine infection^{17,24}. For such evaluation, BPP is currently considered to be a poor predictor of FIRS, as it features positive and negative predictive values of around 45%^{1,13,25}, although its sensitivity and specificity are good according to some authors^{19,26}. It has already been suggested that another more sensitive diagnostic methods could be incorporated for better assessment and prevention of adverse fetal outcomes²⁷, since some studies have shown that interruption of gestation before 34 weeks can be beneficial for fetuses that just have been affected by the infection, not diagnosed by the currently used methods^{28,29}.

The cardiac and umbilical artery Doppler alterations in patients with PPRM seen in this study suggest that it is possible to diagnose the presence of fetal infectious compromise and FIRS, not only through the BPP. Such finding could interfere in the current procedure applied on patients with PPRM.

In expectant management of PPRM it should be considered that the fetuses are being exposed to microbial invasion of the amniotic cavity and its potential consequences, chorioamnionitis and fetal infection^{6,23}. Several authors have suggested that the limit gestational age to maintain such pregnancies should be reduced, since neonatal sepsis resulting from sub clinical chorioamnionitis strongly worsens outcomes and the intensive neonatal quality has been producing excellent indexes regarding the survival of low weight NB^{6,27,28}.

At the HCPA, assistant data from 2008 revealed that from a total of 3878 births, with 3818 live births, the survival rate for those weighing 1501 to 2000g was of

95.7%, from 2001 to 2500g, of 97.7% and above that, of 99.9%. This allows to consider that beside the gestational age, estimated fetal weight and the survival related to it be taken into account at each assistance location in managing pregnancy with PROM. The differences found regarding the end gestational age and NB weight in this paper are related to the characteristics of each group, where the control group followed pregnancy up to the term and the PPRM group ended the pregnancy within 34 weeks the most.

In patients with PPRM, the incidence of severe neonatal morbidity reaches 55% in the presence of intra-amniotic infection ⁶. Neonatal sepsis is an event that affects NB originating from those pregnancies in a large proportion, and in this paper it was diagnosed in 73.3% of NB. The BPP used to evaluate fetal surveillance and diagnose fetal infection appeared altered in 30% of those patients despite the incidence of neonatal sepsis in this same group. BPP is currently considered as a poor predictor of histologic chorioamnionitis or FIRS due to its positive and negative predictive values of around 45% ^{13,25}. This way, despite the likely already existing fetal infection, some patients maintained their pregnancies according to the expectant management protocol. As the literature has shown ⁶, which also became evident herein, the amniorrhexis time up to birth is not related to a greater incidence of fetal infection or chorioamnionitis. It agrees with the hypothesis that PROM is caused very often by the infection itself, which is why the expectant management should be followed only in those cases of extreme prematurity with high mortality ^{28,29}.

Chorioamnionitis is present in around 40% of pregnant women with PROM regardless of gestational age, where the occurrence of microbial invasion of the amniotic is of up to 75% ^{1,2,5,6}. Clinically evident intra-amniotic infection occurs 13 to 60% of the times ¹⁹, and in group 1 occurs in 20% of the patients. Histologic

chorioamnionitis was found in 86.7% of patients in group 1 and in 26.7% in group 2 (P=0.003), where there were also in term PROM cases with immediate induction of birth, and neonatal sepsis diagnostic in 6.7%.

The most advanced reaction to infection occurs with fetal participation in the inflammatory process made evident by the histologic and biochemical criteria and denominated as FIRS³⁰. FIRS is present in half of fetuses with PPROM^{2,31} and is usually a sub-clinical condition that is characterized by the activation of the fetal immune system to produce proinflammatory cytokines and is originally defined by an elevation of IL6 in fetal blood ≥ 11 pg/m in samples collected by cordocentesis. Recently, due to its highly significant association with funisitis, the definition of the syndrome has included the occurrence at high levels of IL6 and/or funisitis^{1,6,32}. Acute funisitis is strongly associated with adverse fetal outcomes^{8,9,10}. Such diagnostic is only confirmed after birth³¹. Clinically, only 20% of patients in group 1 were diagnosed with ovular infection, and 33.3% of them presented infectious hemogram. But histological chorioamnionitis, which is a FIRS marker, was associated with PPROM in 86.7% of cases in group 1. Funisitis is almost always associated with chorioamnionitis but is present in only 50% to 75% of placentas with chorioamnionitis⁶, in this paper it is present in 53.3%. The presence of histologic funisitis upon examination of the placenta is recognized an evidence of FIRS¹⁰. Acute placental inflammatory lesions have been found in around 50% of PPROM cases and mixed and acute vascular lesions are associated with a higher NB morbimortality^{3,7,8}, and in this paper they were found in 53.3%. Thus, the finding of neonatal sepsis is compatible with the FIRS hypothesis, confirmed by histology and its clinical suspicion was underestimated by conventional diagnostic methods, since approximately 27% of septic NB had the pregnancy ended only by the limit gestational age of 34 weeks.

The increase in IL6 bioavailability during fetal life may cause the development of a similar response to an acute 'phase that is observed in adults with Systemic Inflammatory Response Syndrome characterized by multiple organ failure associated with sepsis and septic shock. Fetuses with altered cardiac compliance in FIRS have worse cerebral perfusion, with in utero hypotension and cerebral ischemia and make the complications that premature NB present even worse. Fetal sepsis that occurs in PROM presents myocardial depression that may lead the premature fetuses to death². In PPRM with infection, there is a reduction in blood entering the left atrium during early systole and diastole. In peripheral circulation there is an increase in vascular impedance in the placenta and fetal extremities indicated by an increase in the pulsatility and resistance indexes in the umbilical artery and descending aorta, and a reduction of the cerebral artery. This way, when myocardial dysfunction occurs, arterial circulation redistribution is second to that³³. With this evidence regarding FIRS, echocardiography and Doppler velocimetric exams would be indicated for intrauterine non-invasive diagnostic of fetal infection in conservative management of PPRM.

The Tei index is a new index used to assess myocardial performance through cardiac Doppler. It assesses systolic and diastolic function in a combined form and is considered a useful predictor of cardiac function regardless of the cardiac frequency and ventricular geometry^{34,35}. This index depends on fetal gestational age. In the literature, the values described as normal vary with gestational age and are at around 0.53 ± 0.13 for gestational age of 18 to 34 weeks, and 0.41 ± 0.03 for gestational age > 34 weeks^{35,36}. In this paper we found a statistically significant difference between the groups regarding the Tei index and the cardiac Doppler ejection time, which shows that fetal myocardial performance is also affected in the cases of PROM,

probably by the infection, beside the already described cases of restricted intrauterine growth and preeclampsia ^{34,36,37}, and that its assessment is a new method of following up on fetal conditions, that should be associated with BPP in such cases. All values were found to be above the indexes described as normal.

The umbilical artery Doppler, recognized like a marker for intrauterine fetal compromise appeared at the upper limit of normality in fetuses who had diagnosed neonatal sepsis, and statistically different from the exam from fetuses without such diagnostic; also was different between the fetuses with PPRM and normal population. This shows its potential for use in PPRM also with the intention of diagnosing fetal sepsis in a non-invasive method associated with BPP and cardiac Doppler. Doppler velocimetry of the umbilical artery provides a noninvasive measure of the fetoplacental hemodynamic state and indirectly reflect impedance of downstream circulation. There is a significant association between abnormal Doppler indices and fetal hypoxia, acidosis and adverse perinatal outcome. Clinical management should integrate the Doppler approach with existing modalities of antepartum fetal monitoring ³⁸.

The importance of FIRS results in its association with adverse fetal and neonatal outcomes, with high neonatal morbidity with multisystemic involvement including periventricular leukomalacy, cerebral palsy, broncopulmonary dysplasia ^{12,39}, congenital sepsis, fetal cardiac dysfunction ², and fetal thymus involution, the latter being of considerable importance in maturation of the immune system ²⁸. It implies multiple pathological processes before birth in a substantial proportion of premature NB ⁹.

PPROM management remains an area of continuous investigation and the gestational age limit in expectant management, a point to be reviewed. All evidence

suggests that this limit should be of less than 34 weeks and that those fetuses with suggestive signs of intrauterine infection, even sub clinical and not diagnosed by conventional methods, but with cardiac and umbilical artery Doppler alterations, may have their procedure differentiated and earlier interruption of gestation. However, neonatal survival characteristics in relation to weight at birth estimate must be respected. Extreme prematurity is still the main cause for neonatal mortality.

FINANCING

The study was financed by the HCPA research incentive fund (Fundo de Incentivo à Pesquisa - FIPE) to carry out the histopathological examinations.

REFERENCES

1. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179(1): 194-202.
2. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004; 16: 146-57.
3. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*, 2003; 83(2): 85-96.
4. Ovalle A, Figueroa JP, Gomez R, et al. Relación entre doppler de la arteria umbilical, invasion microbiana de la cavidad amniótica, funisitis y resultado adverso neonatal en la rotura prematura de membranas de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2005; 70 (6): 375-85.
5. Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003; 13 (2): 102-9.
6. Newton ER. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes and Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*, 2005; 32 (3): 571-600.
7. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193(3 pt 1): 708-13.

8. Ovalle A, Martinez MA, Kakarieka E, et al. Placental histopathology in premature rupture of membranes. Its relationship with microbiological findings, maternal and neonatal outcome. *Rev Med Chil*, 1998; 126 (8): 930-42.
9. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002; 11(1): 18-25.
10. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183(5): 1124-9.
11. Zielinsky P, Nicoloso L, Firpo C, Marcantonio S, Scheid M, Gus E. Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res*, 2004; 37 (1): 9-13.
12. Viscardi RM, Muhumuza CK. Inflammatory markers in Intrauterine and Fetal Blood And Cerebrospinal Fluid Compartments Are Associated with Adverse Pulmonary and Neurologic Outcomes in Preterm Infants. *Ped Res*, 2004; 55(6): 1009-17.
13. Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GJ, Curet LB. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1992; 80(1): 106-10.
14. Pellett AA, Tolor WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei Index: Methodology and Disease State Values. *Echocardiog*, 2004; 21(7): 669-72.
15. Gonçalves L. Dopplerfluxometria em Obstetrícia. *Femina*, 1995; 23 (7): 641-52.
16. Nicolaidis K, Rizzo G, Hecker K, Ximenes R. Doppler in Obstetrics. Diploma in Fetal Medicine Series. ISUOG Educational Series. In: <http://www.centrus.com.br/DiplomaFMF/SeriesFMF/doppler>, [1°/09/2008].
17. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997; 76(6): 532-5.
18. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 81-90.
19. ACOG Practice Bulletin N° 80. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 2007; 109 (4): 1007-1019.
20. Hargitai B, Morton T, Cox PM. Examination of the human placenta. *J Clin Pathol*, 2004; 57: 785-92.

21. Guerina NG. Bacterial and Fungal Infections. In: Manual of Neonatal Care. Lippincott-Raven Pub, Philadelphia, 1998; Cap 20: 271-300.
22. Merz E. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
23. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005; 32(3): 411-28.
24. Fleming AD, Salafia CM, Vintzileos AM, Rodis JF, Campbell WA, Bantham KF. The relationships among umbilical artery velocimetry, fetal biophysical profile, and placental inflammation in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164 (1 pt 1): 38-41.
25. Ghidini A, Salafia CM, Kirn V, Doria V, Spong CY. Biophysical Profile in Predicting Acute Ascending Infection in Preterm Rupture of Membranes Before 32 Weeks. *Obstet Gynecol*, 2000; 96(2): 201-6.
26. Vintzileos AM, Knuppel RA. Fetal biophysical assessment in premature rupture of the membranes. *Clin Obst Gynecol*, 1995; 38: 45-8.
27. Ott WJ, Mora G, Arias F, Sunderji S, Sheldon G. Comparison of the modified biophysical profile to a new biophysical profile incorporating the middle cerebral artery to umbilical artery velocity flow systolic/diastolic ratio. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178(6): 1346-53.
28. Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003 Aug; 82 (2): 167-172.
29. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(4): 1162-6.
30. Arad I, Ergaz Z. The Fetal Inflammatory Response Syndrome and Associated Infant Morbidity. *IMAJ*, 2004; 6: 766-769.
31. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191 (4): 1339-1345.
32. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG*, 2008; 115: 836-41.
33. Rounioja S, Rasanen J, Glumoff V, Ojaniemi M, Makikallio K, Hallman M. Intra-amniotic lipopolysaccharide leads to fetal cardiac dysfunction. A mouse model for fetal inflammatory response. *Cardiovasc Res*, 2003; 60(1): 156-64.

34. Ichizuka K, Matsuoko R, Hasegawa J, Shisato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Ear Hum Develop*, 2005; 81: 273-9.
35. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal Cardiac Function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21(1): 33-6.
36. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonatal using a new Doppler index. *Ped Inter*, 1999; 41: 722-7.
37. Koga T, Athayde N, Trudinger B. The fetal cardiac isovolumetric contraction time in normal pregnancy and in pregnancy with placental vascular disease: the first clinical report using a new ultrasound technique. *BJOG*, 2001; 108: 179-85.
38. Neilson J, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD 000073;2.
39. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG*, 2003; 110(Suppl 20): 124-7.

TABLES AND FIGURES

Table 1: Demographic and obstetric characteristics of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) and controls.

	Group 1 (n=15) PPROM	Group 2 (n=15) Controls	P
Age in years (mean ± sd)	28.53 ± 6.65	26.27 ± 6.42	0.35
Study (%):			0.92
- Incomplete Primary Education	20	13.3	
- Complete Primary Education	20	20	
- Incomplete Secondary Education	20	26.7	
- Complete Secondary Education	33.3	26.7	
- Higher Education	6.7	13.3	
Color (%):			0.99
- Whites	73.3	73.3	
- Non-whites	26.7	26.7	
Parity (%):			
- First pregnancy	20	46.7	0.24
- Primipara	46.7	73.3	0.26
Gestational age at inclusion* in weeks (mean ± sd)	30.2 ± 2.8 Min 25 Max 33.4	30.3 ± 2.4 Min 25 Max 33	0.95
Gestational age at end of pregnancy in weeks (mean ± sd)	32.7 ± 2.1 Min 27 Max 34	39.0 ± 1.8 Min 34.4 Max 41	< 0,001
Type of Birth (%):			0.44
- Vaginal birth	53.3	46.7	
- Caesarean section	46.7	53.3	
NB weight in grams (mean ± sd)	2012.00 ± 579.22	3157.67 ± 391.47	< 0,001
1st min APGAR (mean ± sd)	7.07 ± 3.06	8.07 ± 2.31	0.32
5th min APGAR (mean ± sd)	9.00 ± 1.41	9.60 ± 0.63	0.15

*Fetal Echocardiography performed

Table 2: Clinical, laboratory and post-natal markers of infection and Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS).

	Group 1 PPROM	Group 2 Controls	P
Ovular Infection (clinical) (%)	20	0	0.22
Infectious Hemogram (%)	35	0	0.04
Fetal Biophysical Profile (%):			
- Normal	70	NP	
- Altered	30		
Neonatal sepsis (%)	73.3	6.7	<0.001
Histologic chorioamnionitis (%):	86.7	26.7	0.003
- Funisitis	53.3	6.7	0.001
- Amnionitis	86.7	20	0.001
- Placentitis	53.3	13.2	0.05
Neonatal death (n)	1*	0	

* 1 with 29 weeks with sepsis + necrotizing enterocolitis.

Table 3: Influence of time of amniorrhexis in neonatal sepsis.

	Group 1 (PPROM)		P*
	Septic NB (n = 11)	Non-septic NB (n = 4)	
Time of Amniorrhexis at inclusion in days (median)	1.00 Min 1.00 Max 20.00	3.00 Min 1.00 Max 18.00	0.21
Time of Amniorrhexis at end of pregnancy in days (median)	11.00 Min 2.00 Max 37.00	7.50 Min 3.00 Max 74.00	0.78

* Mann-Whitney Test

Table 4: Reason for interrupting pregnancy in PPRM between septic and non-septic NB.

Reason for interrupting pregnancy in PPRM	Septic NB (n=11)	Non-septic NB (n=4)
34-week limit gestational age	3 (27.3%)	2 (50%)
Spontaneous Labor	5 (45.5%)	2 (50%)
Ovular Infection (clinical)	3 (27.3%)	0

Table 5: Doppler Echocardiography parameters of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) and controls.

	Group 1 (n=15) PPROM	Group 2 (n=15) Controls	P
ICT – LV* in cm/sec (mean ± sd)	42.46 ± 10.08	39.66 ± 5.92	0.36
IRT – LV* in cm/sec (mean ± sd)	60.13 ± 14.13	53.53 ± 8.99	0.14
Interval a * in cm/sec (mean ± sd)	238.73 ± 36.64	244.53 ± 16.42	0.58
ET – LV* in cm/sec (mean ± sd)	164.53 ± 17.02	183.86 ± 15.94	0.003
Tei-index - LV*	0.628 ± 0.125	0.508 ± 0.960	0.007
E/A Ratio** Mitral	0.708 ± 0.176	0.824 ± 0.187	0.52
E/A Ratio Tricuspid	0.789 ± 0.254	0.821 ± 0.101	0.65
Fetal Cardiac Frequency in beat/min (mean ± sd)	144.86 ± 13.35	144.40 ± 9.06	0.91

* LV = Left Ventricle

ICT = Isovolumetric Contraction Time

IRT = Isovolumetric Relaxation Time

Interval **a** = Interval between the opening and closing of the atrioventricular valve – time from cessation to the start of ventricular influx.

ET = Ejection Time

Tei-Index = Myocardial performance Doppler Index

**E/A Ratio = E wave speed peak by A wave speed peak in ventricular diastole - reflects the blood speed alterations during atrial contraction.

Table 6: Umbilical Artery Doppler values in patients with PPROM and association with neonatal sepsis.

Umbilical artery resistance index (mean \pm sd)		P
PPROM (n=15) 0.661 \pm 0.075	Normal patients (population) 0.611 \pm 0.063	0.002
PPROM with neonatal sepsis (n=11) 0.692 \pm 0.058	Normal patients (population) 0.611 \pm 0.063	0.001
PPROM with neonatal sepsis (n=11) 0.692 \pm 0.058	PPROM without sepsis (n=4) 0.596 \pm 0.017	0.003

Figure 1: Left Ventricle Tei Index values of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) and controls.

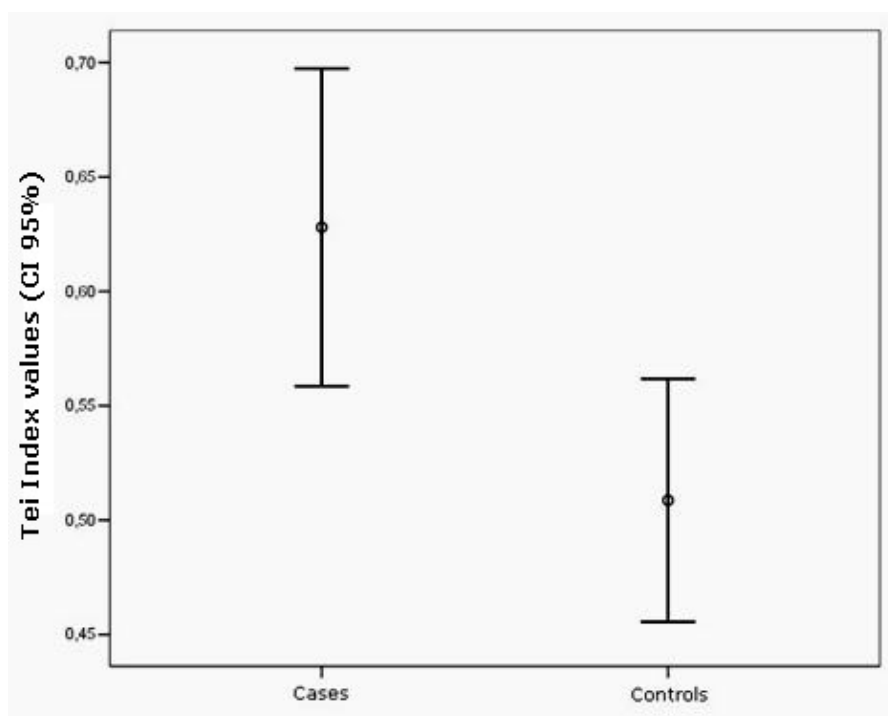


Figure 2: Left Ventricle Ejection Time values of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) and controls.

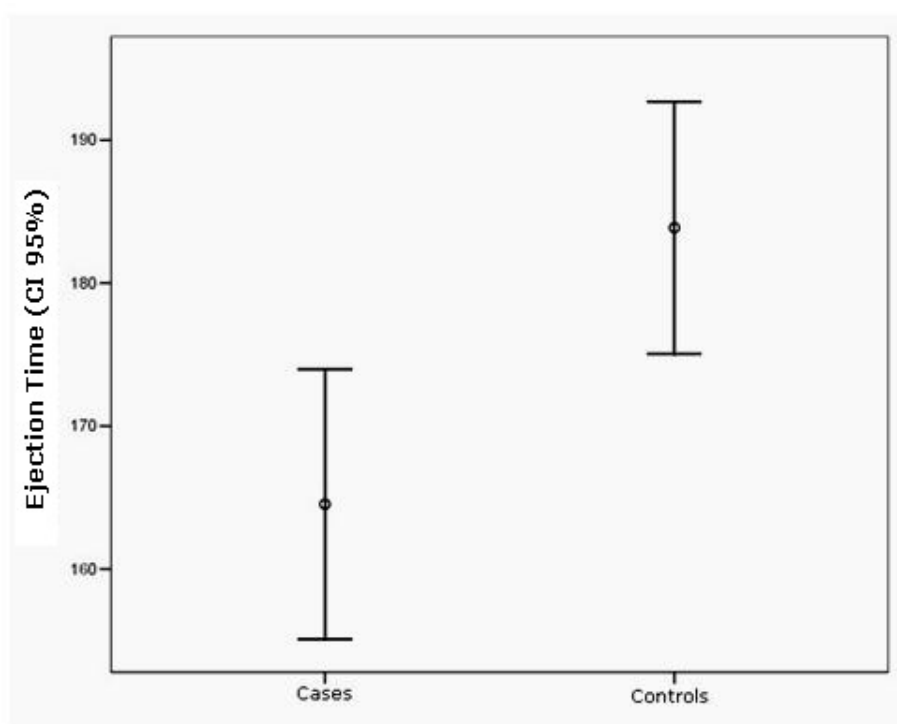
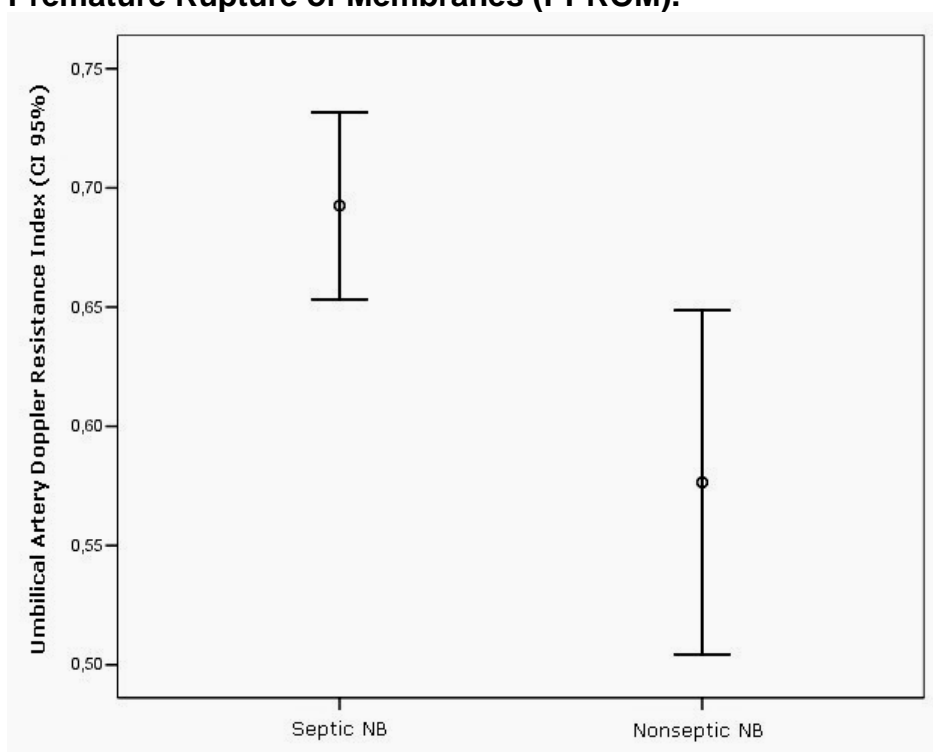


Figure 3: Umbilical Artery Doppler – Resistance Index of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM).



CONSIDERAÇÕES GERAIS

A SRIF está presente em metade dos fetos com ROPREMA pré-termo e é uma condição, usualmente subclínica, que se define como a ocorrência de níveis elevados de IL6 (obtidos por cordocentese) e/ou funisite (confirmado após o nascimento). Neste trabalho, somente 20% das pacientes com ROPREMA pré-termo foram diagnosticadas com infecção ovular e 35% delas apresentaram hemograma infeccioso. Mas a corioamnionite histológica foi associada com a ROPREMA pré-termo em 86,7% dos casos e a funisite foi encontrada em 53,3% dos casos. A presença de funisite histológica ao exame da placenta e anexos é reconhecidamente uma evidência da SRIF. As lesões inflamatórias placentárias agudas estão associadas com maior morbimortalidade dos recém-nascidos e neste trabalho foram encontradas em 53,3% dos casos. Assim, o achado de sepse neonatal em 73,7% dos RNs de mães com ROPREMA foi condizente com a hipótese de SRIF, confirmada pela histologia e teve sua suspeita clínica subestimada pelos métodos convencionais de diagnóstico, pois aproximadamente 27% dos RNs sépticos tiveram a gestação interrompida somente pela IG limite de 34 semanas.

No manejo expectante da ROPREMA pré-termo menor de 34 semanas deve-se considerar que os fetos estão sendo expostos à invasão microbiana da cavidade amniótica e suas potenciais consequências. Dentre estas consequências estão a corioamnionite e a infecção fetal. Muitos autores já têm sugerido que a idade gestacional limite de manutenção destas gestações deva ser diminuída, pois a sepse neonatal decorrente da corioamnionite subclínica piora muito seus resultados e a qualidade da assistência neonatal intensiva tem proporcionado excelentes índices com relação à sobrevivência dos recém-nascidos de baixo peso. No HCPA, no ano de

2008, a taxa de sobrevivência de 3818 nascidos vivos de acordo com o peso ao nascer (www.hcpa.ufrgs.br/intranet/informacoesgerenciais/perinatologia [04/01/2009]) foi a seguinte:

Peso RN (g)	Nascido vivo (n)	Óbito neonatal (n)	Mortalidade (%)	Sobrevivência (%)
< = 500	1	1	100	0
501 a 750	15	14	93,3	6,7
751 a 1000	16	8	50	50
1001 a 1500	43	11	25,6	74,4
1501 a 2000	117	5	4,3	95,7
2001 a 2500	247	6	2,3	97,7
>= 2501	3379	10	0,1	99,9

Neste trabalho encontramos uma diferença estatisticamente significativa entre as pacientes com ROPREMA pré-termo e as gestantes normais com relação ao índice Tei e ao tempo de ejeção do Doppler cardíaco ($P < 0,05$). Isto demonstra que a performance miocárdica fetal está afetada também nos casos de ROPREMA, provavelmente pela infecção, além dos casos já descritos na literatura de crescimento intrauterino restrito e pré-eclâmpsia. Sua avaliação é um novo meio de acompanhar as condições fetais, podendo ser associada ao PBF nestes casos.

Da mesma forma, o Doppler da artéria umbilical, reconhecidamente um marcador para o comprometimento fetal intraútero, mostrou-se no limite superior da normalidade nas pacientes com ROPREMA pré-termo, nos fetos que tiveram sepse neonatal diagnosticada e estatisticamente diferente do exame nos fetos sem este diagnóstico ($P = 0,003$). Também foi estatisticamente diferente entre o grupo de pacientes com ROPREMA e a média utilizada pelos ultrassonografistas para a mesma idade gestacional em exames de rotina ($P = 0,002$). Isto demonstra seu potencial para utilização também na ROPREMA pré-termo com o intuito de

diagnosticar a sepse fetal de forma não invasiva, em associação ao PBF e ao Doppler cardíaco.

O trabalho mostrou que é possível diagnosticar a presença de comprometimento infeccioso fetal e a SRIF, não somente através do PBF, que aqui subestimou a infecção fetal com 30% da alteração contra 70% de sepse neonatal. Tal achado poderia interferir na atual conduta utilizada nas pacientes com ROPREMA. Na literatura, as evidências sugerem que o limite de interrupção deva ser menor que 34 semanas. Aqueles fetos com sinais sugestivos de infecção intraútero, mesmo que subclínica e não diagnosticada da forma convencional, mas com alterações de Doppler cardíaco e umbilical, poderiam ter sua conduta diferenciada e a interrupção da gestação mais precoce. Deve-se, contudo, respeitar as características de sobrevida neonatal com relação à estimativa de peso ao nascer. A prematuridade extrema ainda é a principal causa de mortalidade neonatal.

ANEXO 1:**PROTOCOLO ROPREMA / CORIOAMNIONITE/ AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA
PACIENTES**

Data: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO

Nº PROTOCOLO: _____

1) Nome: _____

2) Número de prontuário: MÃE _____ RN _____

3) Idade: _____anos

4) Cor: (1) branca (2) preta (3) mista

5) Escolaridade: (0) analfabeta (1) Ens. Fund. incompleto (2) Ens. Fund. completo

(3) Ens. Méd. incompleto (4) Ens. Méd. completo (5) Ens. Sup. incompleto

(6) Ens. Sup. completo

HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA

6) G ____ P ____ C ____ A ____

7) Idade Gestacional: inclusão: _____semanas interrupção: _____semanas

8) Tempo de bolsa rota: inclusão _____ dias interrupção: _____dias

9) Motivo da interrupção da gestação: _____

10) Tipo de parto: () normal () cesariana - indicação (1) SFA
(2) DCP
(3) pélvico
(4) iterativa
(5) falha de indução
(6) outra: _____

11) Hemograma: () normal () infeccioso - data: _____

12) Urocultura: () normal () infecciosa - data: _____

13) Pesquisa Estrepto B: () ausente () presente - data: _____

14) Peso RN: _____g

15) APGAR RN: 1' _____ 5' _____

16) Sepsis RN (ver critérios): () Sim () Não

17) Uso ATB: () Sim () Não

18) Observação: _____

**PROTOCOLO ROPREMA / CORIOAMNIONITE/ AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA
GRUPO CONTROLE**

Data: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO

Nº PROTOCOLO: _____

1) Nome: _____

2) Número de prontuário: MÃE_____RN: _____

3) Idade: _____anos

4) Cor: (1) branca (2) preta (3) mista

5) Escolaridade: (0) analfabeta (1) Ens. Fund. incompleto (2) Ens. Fund. completo

(3) Ens. Méd. incompleto (4) Ens. Méd. completo (5) Ens. Sup. incompleto

(6) Ens. Sup. completo

HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA

6) G _____ P_____ C_____ A_____

7) Idade Gestacional: inclusão: _____semanas

interrupção: _____semanas

8) Bolsa Rota: () Não () Sim: Quanto tempo: _____

9) Motivo da interrupção da gestação: _____

10) Tipo de parto: () normal () cesariana - indicação (1) SFA
(2) DCP
(3) pélvico
(4) iterativa
(5) falha de indução
(6) outra: _____

11) Hemograma: () normal () infeccioso - data: _____

12) Urocultura: () normal () infecciosa - data: _____

13) Pesquisa Estrepto B: () ausente () presente - data: _____

14) Peso RN: _____g

15) APGAR RN: 1'_____ 5'_____

16) Sepsis RN (ver critérios): () Sim () Não

17) Uso ATB: () Sim () Não

18) Observação: _____

DIAGNÓSTICO DE SEPSE NEONATAL - UTI-NEO (85)

	Categorias
Fatores de Risco Maternos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Febre 2. Infecção do trato urinário suspeita ou comprovada 3. Corioamnionite, líquido amniótico fétido, leucorréia, herpes genital, febre periparto e hipertonia uterina. 4. ROPREMA > 18h
Fatores de Risco Neonatais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prematuridade 2. Asfixia
Sinais Clínicos de Infecção	<ol style="list-style-type: none"> 1. Instabilidade térmica (Temperatura Axilar < 36.5 e/ou > 37.5°C) 2. Apnéia, bradicardia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimento de asa nasal e cianose. 3. Hipotonia e convulsão 4. Irritabilidade e letargia 5. Sintomas do trato gastrointestinal: distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e inapetência. 6. Icterícia idiopática 7. Palidez, pele fria e sudorética, hipotensão, tempo de enchimento capilar > 3 seg 8. Sinais de sangramento e Coagulação Intravascular Disseminada 9. RN em regular/mau estado geral
<p>Diagnóstico: Presença de 3 categorias de sinais clínicos de infecção ou 2 categorias de sinais + 1 fator de risco materno ou 1 categoria de sinal + 1 fator de risco materno + 1 fator de risco neonatal</p>	

ECOCARDIOGRAMA FETAL

19) Parâmetros da Ecocardiografia:

Parâmetros	Data	Data	Data
TCI			
TRI			
Intervalo a			
TE			
Índice TEI			
Onda E Mitral			
Onda A Mitral			
Razão E/A Mitral			
Onda E Tricúspide			
Onda A Tricúspide			
Razão E/A Tricúspide			
FCF			

Observações:.....

ESTUDO DOPPLER DA ARTÉRIA UMBILICAL

20) Parâmetros do Estudo Doppler Umbilical:

Parâmetro	Data	Data	Data
IR			
IP			
Relação S/D			

Observações:.....

ANATOMIA PATOLÓGICA

Estudo Macroscópico segundo Hargitei et al (86)

21) Placenta:

Dimensões: _____ Peso: _____

Formato: (1)redonda (2)oval (3)irregular (4) succenturiada (5) outra

Face materna: _____

Face fetal: _____

Grau da inflamação aguda: (0) (I) (II) (III) (IV)

22) Cordão Umbilical:

Inserção: (1)central (2) marginal (3)velamentosa (4) outra

Comprimento: _____ Diâmetro: _____

Anormalidades: _____

Grau da inflamação aguda: (0) (I) (II) (III) (IV)

23) Membranas Amnióticas:

Inserção: (1) marginal (2) circunvalada (3)outra

Cor: (1) clara (2) opaca (3) outra

Grau da inflamação aguda: (0) (I) (II) (III) (IV)

Graduação da Inflamação Aguda, segundo Salafia et al (87)

No disco coriônico: I – um foco com pelo menos 5 neutrófilos segmentados ou polimorfonucleares (PMN) na fibrina subcoriônica;

II – Múltiplos focos de grau I;

III - Poucos PMN no tecido conjuntivo ou placa coriônica;

IV – Muitos PMN na placa coriônica e vasculite coriônica.

No cordão: I – PMN no 1/3 inicial da parede da veia umbilical;

II – PMN em pelo menos 2 vasos umbilicais;

III – PMN na geléia de Wharton;

IV – Panvasculite e funisite extensas profundamente na g. Wharton.

Nas membranas: I – um foco de pelo menos 5 PMN;

II – Mais de um foco de grau I ou pelo menos um foco de 5 a 20 PMN;

III – Múltiplos ou confluentes focos de grau II;

IV – Inflamação aguda difusa e densa.

ANEXO 2:TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - PACIENTESPROTOCOLO ROPREMA / CORIOAMNIONITE /AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA

Estamos lhe convidando a participar de um estudo sobre bem-estar do feto e diagnóstico de infecção em gestantes com ruptura da bolsa pré-termo. Mas antes gostaríamos de esclarecer e explicar algumas coisas sobre o que acontece em gestações como a sua. Quando ocorre o rompimento da bolsa das águas antes das 34 semanas de gestação (8 meses), o bebê ainda não está pronto para nascer. O que se faz atualmente é aguardar até esta data para que ele termine de se desenvolver e tenha melhores condições de sobreviver, a menos que aconteçam complicações antes disso e que levem à interrupção da gestação. Uma dessas complicações é a infecção, o principal risco da gestante com bolsa rota. Enquanto estão internadas, as pacientes são investigadas na procura da infecção e de outras situações que prejudiquem o bebê com exames de sangue, de urina e de secreção vaginal e ecografia obstétrica comum.

Neste estudo queremos melhorar esta busca com a realização de ecografias diferentes das que são feitas habitualmente para avaliar o fluxo de sangue pelo cordão umbilical e para avaliar o funcionamento do coração do bebê antes de nascer. Estes exames serão feitos periodicamente se você decidir participar do estudo até o nascimento e não atrapalharão na conduta a ser tomada pela equipe dos seus médicos responsáveis.

Para melhor estudarmos a infecção, após o nascimento do bebê a placenta será encaminhada para avaliação de uma médica patologista; normalmente a placenta é desprezada neste hospital.

Sinta-se à vontade em participar deste estudo ou não. Sua decisão em nada influenciará seu atendimento neste centro obstétrico. Os dados aqui registrados não serão revelados em hipótese alguma, sendo assegurados pelo sigilo médico. Em qualquer momento você poderá escolher por sair do estudo, sem prejuízo em seu atendimento.

Sendo assim, assino abaixo afirmando que compreendi tudo que me foi explicado e que desejo participar do estudo.

NOME: _____ DATA: _____

ASSINATURA: _____

RESPONSÁVEL PELO ESTUDO: Ana Letti – F. 21018109 - 99850785

ANEXO 3:

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - GRUPO CONTROLE PROTOCOLO ROPREMA / CORIOAMNIONITE /AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA

Estamos lhe convidando a participar de um estudo sobre bem-estar do feto e diagnóstico de infecção em gestantes com ruptura da bolsa pré-termo. Mas antes gostaríamos de esclarecer e explicar algumas coisas sobre o que acontece nestas gestações. Quando ocorre o rompimento da bolsa das águas antes das 34 semanas de gestação (8 meses), o bebê ainda não está pronto para nascer. O que se faz atualmente é aguardar até esta data para que ele termine de se desenvolver e tenha melhores condições de sobreviver, a menos que aconteçam complicações antes disso e que levem à interrupção da gestação. Uma dessas complicações é a infecção, o principal risco da gestante com bolsa rota. Enquanto estão internadas, as pacientes são investigadas na procura da infecção e de outras situações que prejudiquem o bebê com exames de sangue, de urina e de secreção vaginal e ecografia obstétrica comum. Neste estudo queremos melhorar esta busca com a realização de ecografias diferentes das que são feitas habitualmente para avaliar o fluxo de sangue pelo cordão umbilical e para avaliar o funcionamento do coração do bebê antes de nascer.

Para analisarmos o quanto estas ecografias podem ajudar precisamos de gestantes normais, como você, sem esta intercorrência, para comparação de resultados. Para melhor estudarmos a infecção, após o nascimento do bebê a placenta é encaminhada para avaliação de uma médica patologista; normalmente a placenta é desprezada no Hospital do estudo (HCPA). Precisamos também da sua placenta para comparação com o exame de ecografia.

Sinta-se à vontade em participar deste estudo. Os dados registrados não serão revelados em hipótese alguma, sendo assegurados pelo sigilo médico. Em qualquer momento você poderá escolher por sair do estudo, sem prejuízo em seu atendimento. Caso concorde em participar, necessitamos de que o parto ocorra no HCPA.

Sendo assim, assino abaixo afirmando que compreendi tudo que me foi explicado e que desejo participar do estudo.

NOME: _____ DATA: _____

ASSINATURA: _____

RESPONSÁVEL PELO ESTUDO: Ana Letti – F. 21018109 - 99850785

ANEXO 4: Financiamento

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

Porto Alegre, 03 de agosto de 2006

Il.mo(a) Sr.(a)
ANA LUCIA LETTI MULLER
Prezado(a) Pesquisador(a)

Gostaríamos de comunicar que em reunião realizada no dia 01/08/2006 a Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde aprovaram recursos financeiros do FIPE para o projeto GPPG:

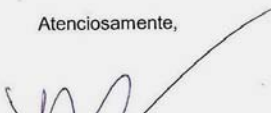
06-174

RELAÇÃO ENTRE O ESTUDO DOPPLER DA ARTÉRIA UMBILICAL E DA FUNÇÃO CARDÍACA FETAL EM PACIENTES COM ROPREMA E CORIOAMNIONITE HISTOPATOLÓGICA

APROVADO O VALOR DE R\$ 1.752,00 PARA LÂMINAS DE HE.

Solicitamos seu comparecimento no GPPG para esclarecimentos quanto as normas de utilização deste recurso, caso não seja do seu conhecimento.

Atenciosamente,


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA