



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EFEITOS DA CORTICOTERAPIA ANTENATAL SOBRE A
HEMODINÂMICA DO FETO SOB RISCO DE PARTO
PREMATURO**

Maria Claudia Bayão Carelli

**Rio de Janeiro
Abril de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EFEITOS DA CORTICOTERAPIA ANTENATAL SOBRE A
HEMODINÂMICA DO FETO SOB RISCO DE PARTO
PREMATURO**

Maria Claudia Bayão Carelli

**Rio de Janeiro
Abril de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**EFEITOS DA CORTICOTERAPIA ANTENATAL SOBRE A
HEMODINÂMICA DO FETO SOB RISCO DE PARTO
PREMATURO**

Maria Claudia Bayão Carelli

Dissertação apresentada à
Pós-graduação em Pesquisa
Aplicada à Saúde da Criança e
da Mulher, como parte dos
requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Orientador: Dr. Fernando Maia Peixoto Filho

**Rio de Janeiro
Abril de 2018**

Ficha Catalográfica:

Carelli, Maria Claudia Bayão .

Efeitos da corticoterapia antenatal sobre a hemodinâmica do feto sob o risco de parto prematuro / Maria Claudia Bayão Carelli. - Rio de Janeiro, 2018.

65 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018.

Orientador: Fernando Maia Peixoto Filho.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Corticoide. 2. Ultrassonografia Doppler. 3. Artéria umbilical. 4. Artéria cerebral média. 5. Parto pré-termo. I. Título.

Dedicatória:

Ao meu filho Lucas.

Desde aquela tarde de sábado, meu mundo
ganhou mais cor e, minha vida, significado.

Agradecimentos:

Impossível pensar em agradecimento, e não me lembrar imediatamente dos meus pais e da minha irmã. Meus pais, minha fortaleza, aqueles que me inspiram diariamente a ser mais humilde, mais sábia e mais ética. Juliane, mesmo distante, você é meu ombro amigo, minha parceira em todos os momentos, sejam eles tristes ou felizes. Partilhamos uma vida e muitas histórias. Tenho muito orgulho de ti.

Ao meu marido Leandro, obrigada por todo o tempo que esteve disponível, mesmo eu não retribuindo da mesma maneira. Obrigada por compreender minhas ausências e exercer tão lindamente o papel de pai do Lucas.

Obrigada, Fernando, por toda a confiança que sempre depositou em mim, me dando oportunidades incríveis de crescimento profissional e me apresentando o mundo da pesquisa. Você me desafiou e, agora estamos aqui; concluindo um mestrado e já com o pensamento em novos projetos.

Um agradecimento muito sincero ao Dr. Renato Sá e ao Dr. Guillermo. Ao aceitarem o convite para compor a minha banca, tornaram-se parceiros nessa caminhada, enriquecendo esse projeto com seus questionamentos e ensinamentos.

Um abraço bem apertado aos amigos que fiz na Maternidade Perinatal, em especial a equipe da Unidade Semi-Intensiva, Luciana, Lívia, Beatriz e Mariana. Cada dia de trabalho com vocês é mais um dia de aprendizado para a vida. Sem o apoio de vocês, não teria chegado até aqui.

E por fim, porém, de inquestionável importância ao longo desses últimos dois anos, dedico um carinho especial aos meus professores da pós-graduação e aos meus colegas de turma. Para vocês, meus novos amigos, desejo muito sucesso e realizações ao longo da vida. Contem comigo para sempre.

“Diziam que os peregrinos não deviam passar muito tempo planejando a jornada, pois podiam tomar conhecimento de tantos riscos que decidiriam não partir.”

Ken Follett em “Mundo sem fim”.

Lista de siglas e abreviaturas

ACM Artéria Cerebral Média

AD Átrio Direito

AU Artéria Umbilical

DA Ducto arterioso

DV Ducto Venoso

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz

GBS Estreptococos do Grupo B

IFF Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

IG Idade Gestacional

ILA Índice de Líquido Amniótico

IP Índice de Pulsatilidade

IR Índice de Resistência

MHz Megahertz

MS Ministério da Saúde

O₂ Oxigênio

PBF Perfil Biofísico Fetal

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RN Recém-nascido

USI Unidade Semi-Intensiva

UTI Unidade de Tratamento Intensivo

VD Ventrículo Direito

VE Ventrículo Esquerdo

VU Veia Umbilical

Lista de figuras e tabelas

Capítulo 1: Introdução, marco teórico e detalhamento de materiais e métodos

	Página
Figura 1. Ilustração esquemática da circulação fetal	18
Figura 2. Estrutura química da dexametasona e da betametasona.	20
Figura 3. Onda de velocidade de fluxo de aspecto normal da artéria umbilical	23
Figura 4. Onda de velocidade de fluxo de aspecto normal da artéria cerebral média.	25

Capítulo 2: Artigo

	Página
Tabela 1. Características demográficas da população do estudo	42
Tabela 2. Diagnósticos dos fetos estudados	43
Tabela 3. IP médio da artéria umbilical da população do modelo 1	44
Tabela 4. IP médio da artéria umbilical da população do modelo 2	45
Figura 1. Alteração longitudinal do IP da artéria umbilical da população do modelo 1	46
Figura 2. Alteração longitudinal do IP da artéria umbilical da população do modelo 2	47
Tabela 5. IP médio da artéria cerebral média da população do modelo 1	48

Tabela 6.	IP médio da artéria cerebral média da população do modelo 2	48
Figura 3.	Alteração longitudinal do IP da artéria cerebral média da população do modelo 1	49
Figura 4.	Alteração longitudinal do IP da artéria cerebral média da população do modelo 2	50

Resumo:

Objetivo: Investigar os efeitos da administração da corticoterapia antenatal sobre a hemodinâmica fetal, utilizando uma análise longitudinal e quantitativa das curvas de velocidade de fluxo do Doppler das artérias umbilical e cerebral média.

Metodologia: Este estudo utilizou revisão de prontuários e incluiu 30 fetos que estavam sob o risco de parto prematuro. Vinte e oito gestantes foram tratadas com betametasona, visando o amadurecimento pulmonar fetal. Os exames Dopplervelocimétricos das artérias umbilical e cerebral média foram realizados uma vez antes da corticoterapia e depois da administração do medicamento, totalizando três ou oito observações ao longo do tempo. Optamos pelo emprego do modelo linear hierárquico sob abordagem Bayesiana.

Resultados: Na análise da artéria umbilical, observamos diminuição significativa do índice de pulsatilidade após uso da corticoterapia. Porém, não foi observada mudança significativa no índice de pulsatilidade da artéria cerebral média, independente da idade gestacional e do diagnóstico de pré-eclâmpsia. Concluimos que o corticoide antenatal induz mudanças na hemodinâmica fetal, sendo observada a redução significativa no índice de pulsatilidade da artéria umbilical, sem alterar a vascularização cerebral. Apesar do resultado, não é possível afirmar se este achado causado pela administração da betametasona antenatal tem efeito benéfico para o prognóstico fetal.

Palavras-chaves: corticoide, ultrassonografia Doppler, artéria umbilical, artéria cerebral média, parto pré-termo, betametasona.

Abstract:

Objective: To investigate the effect of antenatal glucocorticoid administration on fetal hemodynamic, using longitudinal quantitative analysis of Doppler waveforms in the umbilical artery and middle cerebral artery.

Methods: This study used medical records review and it included 30 fetuses at risk of preterm birth. Twenty eight pregnant women were treated with antenatal betamethasone for fetal lung maturation. Doppler examinations of umbilical artery and middle cerebral artery were performed once before and after corticosteroids administration, totalizing 3 or 8 instants of observation. We opted for used hierarchical linear model under Bayesian approach.

Results: In the analysis of the umbilical artery there was a significant decrease in pulsatility index through corticosteroid therapy. However, no significant change was observed in pulsatility index of middle cerebral artery, regardless of gestational age and diagnostic of preeclampsia. We concluded in this study that antenatal corticosteroids induces changes on fetal hemodynamic, when we observed a significant decrease in the pulsatility index of umbilical artery, but there is no change in brain vasculature. However, it is not yet possible to say whether this effect caused by maternal betamethasone administration has beneficial effects on fetal prognostic.

Keywords: corticosteroids; ultrasonography Doppler; umbilical artery, middle cerebral artery, preterm birth, betamethasone.

Sumário

Ficha catalográfica	III
Dedicatória	IV
Agradecimentos	V
Epígrafe	VII
Lista de siglas e abreviaturas	VIII
Lista de figuras e tabelas	IX
Resumo	XI
Abstract	XII
Capítulo 1- Introdução, marco teórico e detalhamento de materiais e métodos.	14
1- Introdução	14
2- Quadro teórico	17
3 - Detalhamento metodológico	26
4 - Referências	32
Capítulo 2 - Artigo	36
Capítulo 3 - Considerações finais	57
Apêndice A	59
Anexo A	62
Anexo B	65

Capítulo 1- Introdução, marco teórico e detalhamento de materiais e métodos.

1- Introdução:

Todos os anos, 15 milhões de bebês nascem prematuramente. Isto corresponde a 10% de todos os partos ocorridos no mundo. A prematuridade ainda é a principal causa de morte neonatal e a segunda causa de morte em crianças menores de cinco anos¹. Por isso, medidas de tratamento secundário do parto prematuro, com o objetivo de melhorar o prognóstico desses fetos, como administração de corticoide antenatal, são extremamente importantes e incentivadas.

Na década de 1970, Liggins e Howie publicaram o primeiro ensaio clínico demonstrando que a administração de betametasona, em pacientes com menos de 37 semanas de gestação, e que estavam sob o risco de parto prematuro, era capaz de reduzir a incidência de óbito neonatal e as chances do recém-nascido (RN) desenvolver a síndrome da membrana hialina². O resultado foi tão significativo que, hoje, ainda utilizamos o mesmo esquema posológico aplicado empiricamente por eles durante o estudo.

Não há descrição de efeitos adversos graves para os recém-natos cujas mães foram submetidas a corticoterapia objetivando o amadurecimento do tecido pulmonar fetal³. Porém, com a evolução da assistência obstétrica e o largo emprego da corticoterapia em gestantes que estejam sob o risco de parto prematuro, alguns estudiosos passaram a observar mudanças no comportamento dos fetos que estavam sob o efeito da medicação⁴⁻⁶.

A primeira descrição do efeito adverso da administração da corticoterapia sobre o organismo fetal data de 1994. Foi observado que os fetos apresentaram redução dos movimentos respiratórios, dos movimentos

corporais e da ondulação da frequência cardíaca basal. Este fenômeno foi temporário, porém importante, pois estes parâmetros biofísicos são avaliados para julgar o bem-estar de um feto. A interpretação equivocada desses achados, durante a prática obstétrica, pode levar a interrupção iatrogênica da gestação⁷.

Estudos em cobaias evidenciaram que a betametasona e a dexametasona são capazes de provocar aumento da resistência vascular periférica, aumento da pressão arterial, diminuição da frequência cardíaca, diminuição dos níveis da pressão de oxigênio no sangue e diminuição do fluxo sanguíneo para o tecido cerebral⁸⁻¹⁰.

Como é possível observar, os achados hemodinâmicos descritos foram avaliados em modelos animais, sendo por isso, questionado se essas conclusões podem ser extrapoladas para o organismo humano.

Cerca de 70-80% das gravidezes interrompidas com idade gestacional entre 24 e 34 semanas recebem a corticoterapia antenatal¹¹. Apesar deste número expressivo, pouco sabemos sobre os efeitos destas medicações a curto prazo para o organismo fetal¹².

Com este trabalho, pretendemos contribuir para o entendimento dos efeitos do corticoide antenatal sobre a condição hemodinâmica dos fetos através da análise Dopplervelocimétrica da artéria umbilical e da artéria cerebral média. Desta maneira, em um futuro próximo, os obstetras poderão oferecer maior segurança no acompanhamento do bem-estar dos fetos que estejam sob o risco de parto prematuro.

1.1 - Objetivo geral:

Avaliar os efeitos do corticoide antenatal na hemodinâmica dos fetos que estejam sob o risco de parto prematuro.

1.2 - Objetivos específicos:

– Avaliar o efeito da corticoterapia antenatal sobre o fluxo sanguíneo da artéria umbilical.

– Avaliar o efeito da corticoterapia antenatal sobre o fluxo sanguíneo da artéria cerebral média.

2- Quadro Teórico:

2.1- A circulação fetal:

A circulação fetal caracteriza-se pela ocorrência das trocas gasosas na placenta¹³. O sangue ricamente oxigenado ganha o organismo fetal através da veia umbilical (VU). A partir daí, o mecanismo de direcionamento do fluxo sanguíneo ao longo do organismo fetal permite que tecidos vitais, como o cérebro e o coração, recebam maior concentração de oxigênio (O₂)¹⁴

Aproximadamente 50-60% do fluxo venoso placentário é desviado da circulação hepática através do ducto venoso (DV). Próximo ao átrio direito (AD) do coração fetal, esta corrente sanguínea encontra-se com aquelas provenientes da veia cava inferior (VCI) e veias hepáticas direita e esquerda. O sangue bem oxigenado do DV é direcionado preferencialmente para o átrio esquerdo, através do forame oval, seguindo para o ventrículo esquerdo (VE) e aorta ascendente, garantindo fluxo com elevada pressão de O₂ para as artérias carótidas e coronarianas¹⁴.

O sangue menos oxigenado proveniente da VCI e da veia cava superior (VCS) entra no coração pelo AD, segue pelo ventrículo direito (VD) e artéria pulmonar (AP). Porém, devido a elevada resistência vascular pulmonar, apenas 12% do volume sanguíneo ejetado pelo VD entra na circulação pulmonar. O volume restante alcança a aorta descendente através do ducto arterioso (DA). Finalmente, esse sangue pouco oxigenado segue para irrigar os órgãos abdominais e membros inferiores do feto¹⁵.

O retorno do sangue pouco oxigenado para a placenta ocorre através das artérias umbilicais. Na unidade placentária, ocorrerão as trocas gasosas

com o sangue materno, reiniciando o ciclo para a oxigenação dos tecidos fetais.

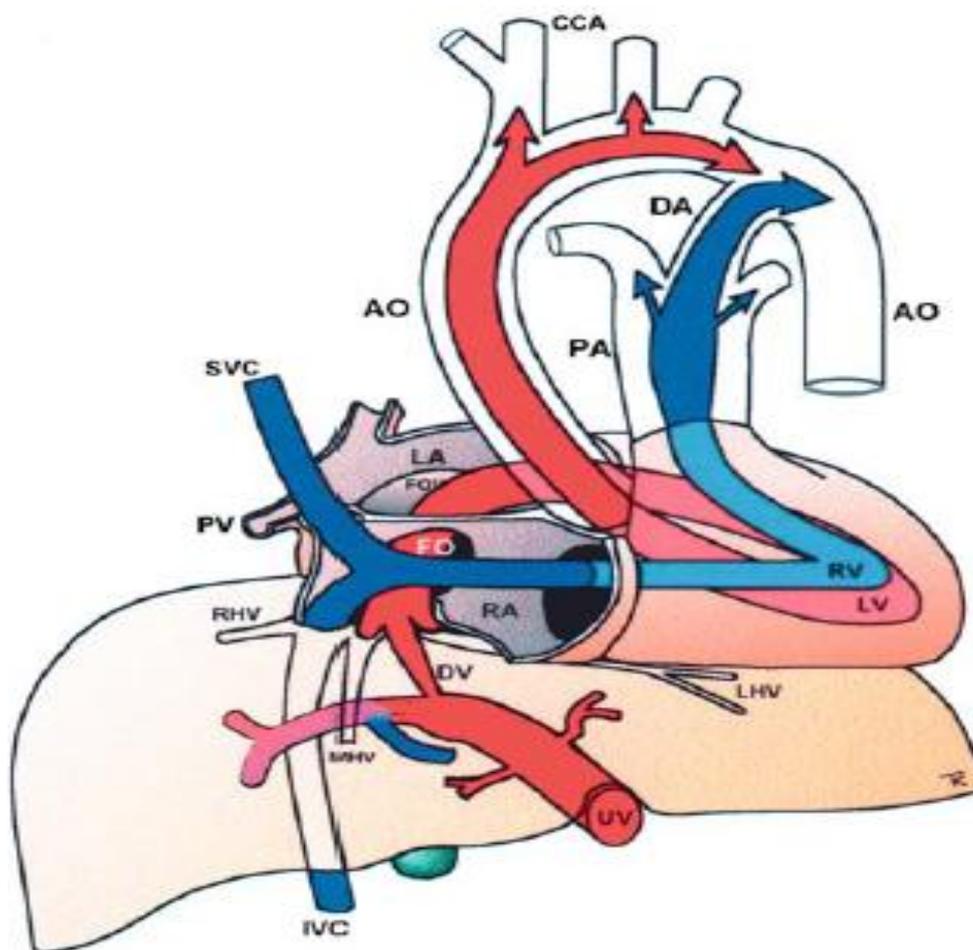


Figura 1 Ilustração esquemática da circulação fetal. O sangue oxigenado (vermelho) entra através da veia umbilical (UV) e é distribuído para o fígado ou para o ducto venoso (DV). O sangue que ganha o DV é direcionado preferencialmente através do forame oval (FO) para o átrio esquerdo (LA) e ventrículo esquerdo (LV), suprindo a circulação coronariana e cerebral, via aorta (AO). O sangue pouco oxigenado (azul) oriundo da veia cava inferior (IVC) e da veia cava superior (SVC) é direcionado ao átrio direito (RA), ventrículo direito (RV) e ducto arterioso (DA), e, finalmente, aorta descendente. CCA, artérias carótidas comuns; PA, artéria pulmonar; FOV, válvula do forame

oval; LHV, veia hepática esquerda; MHV, veia hepática média; P, veia portal; PV, veia pulmonar; HRV, veia hepática direita. (Reproduzido de Kiserud T. *et al.*, 2000¹⁶)

2.2 – Corticoide antenatal

Há 40 anos, o emprego do corticoide antenatal para as gestantes que estejam sob o risco de parto prematuro é largamente difundido e fortemente recomendado. Este tratamento está associado à redução na incidência de morte neonatal e na ocorrência da síndrome do estresse respiratório ou doença da membrana hialina. Outros efeitos benéficos incluem a redução da incidência de hemorragia intraventricular, de enterocolite necrotizante, de necessidade de suporte ventilatório e do número de admissões em UTI neonatal¹⁷.

O corticoide está indicado para as gestantes que estejam sob o risco de parto prematuro, com expectativa de nascimento nos próximos sete dias, e com idade gestacional (IG) entre 24 semanas e 33 semanas e seis dias¹⁸, incluindo aquelas mulheres que apresentam rotura prematura das membranas ovulares e gestações múltiplas^{*1}.

Apenas duas formulações são usadas na prática clínica com o objetivo de tratamento secundário do parto prematuro, são elas: (1) a solução de acetato de betametasona e fosfato de betametasona, em duas doses de 12mg cada, intramuscular, com intervalo de 24 horas entre elas; e (2) o fosfato de dexametasona, dividido em quatro doses, com 6mg da substância em cada;

*1 Atualmente, recomenda-se a administração de corticoide antenatal para gestantes que estejam entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias, que apresentem risco de parto prematuro nos próximos 7 dias e que não tenham recebido esta medicação previamente. Também pode ser considerado o emprego da medicação a partir da 23^a semana de gestação, quando houver chance de parto prematuro, e a família assim desejar¹⁸.

intramuscular, feitas com intervalo de 12 horas. O corticoide possui ação máxima entre os dias 2-7 após aplicação da primeira dose¹⁸.

Ambas as substâncias possuem atividade biológica semelhante e atravessam a placenta em sua forma ativa. As duas formulações são conhecidas como corticoides de grande potência antiinflamatória, não possuem atividade mineralocorticoide e têm pouca ação imunossupressora se usadas por um curto período de tempo¹⁷.

A betametasona e a dexametasona são diferenciadas apenas pela posição espacial do grupo metil, na posição 16. A primeira possui uma meia-vida mais longa devido à pequena velocidade de *clearance* e grande volume de distribuição¹⁷.

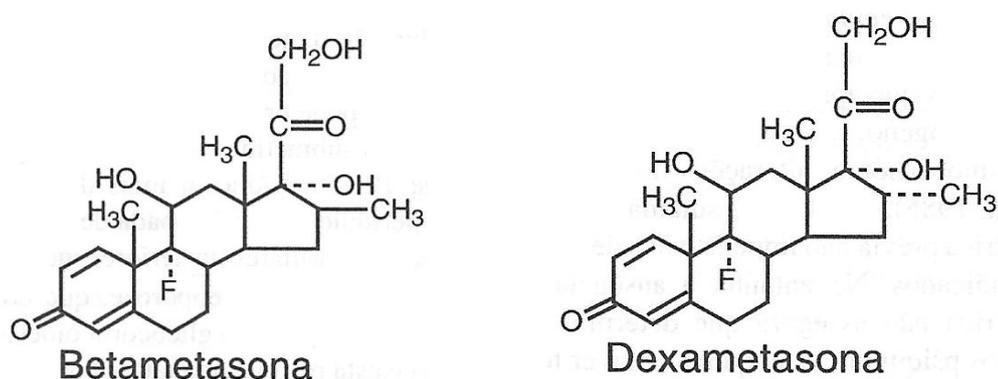


Figura 2 Estrutura química da dexametasona e da betametasona. Única diferença estrutural ocorre na configuração espacial do grupo metil na posição 16. (reproduzido de Goodman & Gilman¹⁹)

Não existem trabalhos que justifiquem o emprego de uma das substâncias em detrimento da outra. Em outras palavras, não há superioridade de uma formulação sobre a outra quanto a ação esperada do corticoide sobre o amadurecimento pulmonar fetal²⁰.

A betametasona e a dexametasona atuam sobre o tecido pulmonar fetal acelerando o processo fisiológico de maturação pulmonar. Experimentos em animais prematuros indicam que o efeito primário do tratamento pré-natal com corticoides se faz sobre a estrutura pulmonar, resultando em aumento do volume pulmonar máximo e na melhora da complacência, de maneira dose-dependente²¹.

Sabe-se que o corticoide endógeno fetal possui ação sobre os diversos órgãos e sistemas do feto, além dos pulmões, com o objetivo de amadurecer esses tecidos e sustentar sua vida fora do meio uterino. Há descrição de ação dos glicocorticoides, além dos pulmões; no fígado, no intestino, nos rins, na glândula tireóide, na glândula adrenal, no sistema nervoso central e no aparelho cardiovascular²².

Tendo em vista a existência de receptores específicos de corticoides nos diversos tecidos do concepto, podemos questionar a ação pleomórfica dos esteróides administrados no período pré-natal, inclusive sobre o estado hemodinâmico fetal.

2.3- Dopplervelocimetria:

O fenômeno Doppler foi descrito pela primeira vez no século XIX. Caracteriza-se pela mudança da frequência do som de um objeto em movimento quando ocorre a modificação da distância entre o observador e a origem do som. Esta alteração causada pelo movimento relativo do observador e do objeto é conhecida como desvio Doppler e é uma conseqüência do fenômeno Doppler²³.

Esse método de avaliação teve seu emprego em obstetrícia introduzido em 1977, pelos estudiosos Fitzgerald e Drumm. Eles avaliaram o cordão

umbilical (artéria e veia umbilicais) de vinte gestantes que estavam entre 12 e 40 semanas de prenhez. Observando que se tratava de uma ferramenta segura e não-invasiva, concluem o estudo sugerindo que seu uso seria útil para avaliação, principalmente, das gestações de alto risco²⁴.

Atualmente, a Dopplervelocimetria é indicada na avaliação hemodinâmica das gestações onde se suspeita de insuficiência placentária grave²⁵.

Como citado anteriormente, os primeiros estudos sobre o Doppler foram restritos às artérias e veia umbilicais. Hoje, com o emprego de aparelhos mais sofisticados, podemos avaliar qualquer vaso do organismo fetal²⁶.

A interpretação das curvas de velocidade de fluxo pode ser feita de maneira qualitativa (aspecto da onda) ou quantitativa por meio de índices. São eles: índice de pulsatilidade (IP: relação do resultado da diferença entre a velocidade sistólica máxima e a diastólica mínima pela velocidade média) e o índice de resistência (IR: relação da diferença entre a velocidade sistólica máxima e a diastólica mínima com a velocidade sistólica máxima)²⁷.

O IP é o mais utilizado na prática clínica. Ele mostra uma correlação linear com a resistência vascular em oposição ao IR, que mostra uma relação parabólica com aumento da resistência vascular. O IP não se aproxima da infinidade quando são obtidos valores diastólicos ausentes ou invertidos²⁸. Esta razão considera toda a onda e não apenas as frequências máxima e mínima, como o IR²³.

2.3.1- Artéria umbilical

A artéria umbilical foi o primeiro vaso fetal a ser avaliado pela Dopplervelocimetria²⁴. O estudo da onda de velocidade de fluxo permite análise

de todo o ciclo cardíaco, sendo possível distinguir o componente sistólico e o componente diastólico.

Em uma gestação com evolução normal, a invasão trofoblástica e o surgimento de vasos de baixa resistência no leito placentário provoca diminuição da resistência ao fluxo sanguíneo da artéria umbilical. Podemos visualizar ao Doppler, a elevação progressiva da velocidade diastólica e consequente redução do IP da artéria umbilical²⁹.

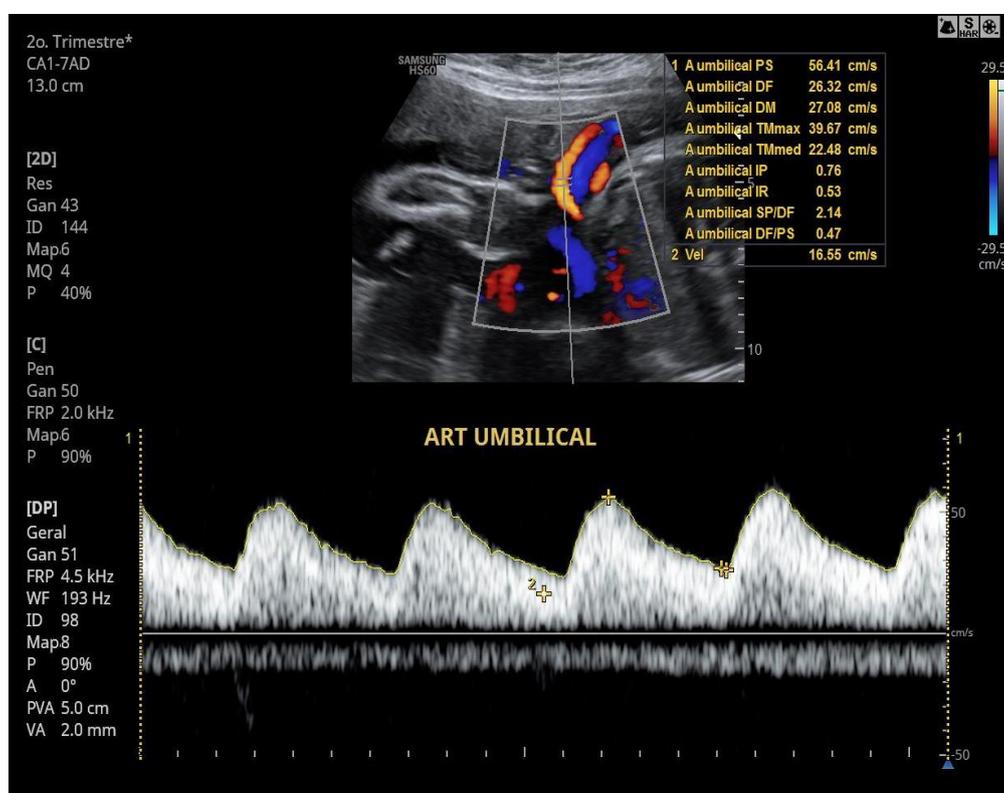


Figura 3 Figura demonstrando onda de velocidade de fluxo normal da artéria umbilical (arquivo da autora)

A insuficiência placentária, observada classicamente nas gestações que desenvolvem pré-eclâmpsia, são consequência da incompleta invasão trofoblástica. A ausência do processo de destruição do endotélio das arteríolas

espiraladas da árvore vilositária impede a criação de vasos dilatados e de baixa resistência ao fluxo placentário²⁹.

Resultados anormais no Doppler da AU, caracterizados pelo aumento do IP, surgem quando, pelo menos, 30% da árvore vilositária está obstruída. A progressão para fluxo ausente (diástole zero) ou reverso (diástole reversa) acontece quando 70% da área placentária estiverem acometidas. Estes achados refletem a falência placentária grave, em que a quase totalidade dos vasos da circulação feto-placentária está obstruída e estão associados com elevada incidência de acidemia fetal e morbidade neonatal²⁸.

2.3.2- Artéria cerebral média

A artéria cerebral média é o vaso de eleição quando precisamos avaliar a circulação cerebral fetal. Comparando-se aos demais vasos do encéfalo, como a artéria carótida interna ou as artérias cerebrais anterior e posterior, a ACM é facilmente identificada e, conseqüentemente, melhor estudada, apresentando boa reprodutibilidade²⁹.

Com a evolução de uma gestação normal, a ACM possui elevada resistência ao fluxo sanguíneo, refletindo na reduzida velocidade de fluxo diastólico ao Doppler²⁹.

Classicamente, a ACM é avaliada, através da Dopplervelocimetria, quando suspeita-se do desenvolvimento de anemia fetal, como nos casos de doença hemolítica perinatal ou seqüência anemia-policitemia em gêmeos^{30,31}.

Em casos de insuficiência placentária, o Doppler da ACM é utilizado para investigar a existência do processo de centralização fetal. Este processo fisiopatológico ocorre sempre que o feto encontra-se em um ambiente hipoxêmico. O conceito, nestes casos, promove a vasodilatação dos vasos

cerebrais. Isto pode ser avaliado através da Dopplervelocimetria do referido vaso, onde podemos observar a elevação da velocidade diastólica final, e consequentemente, redução do IP³².

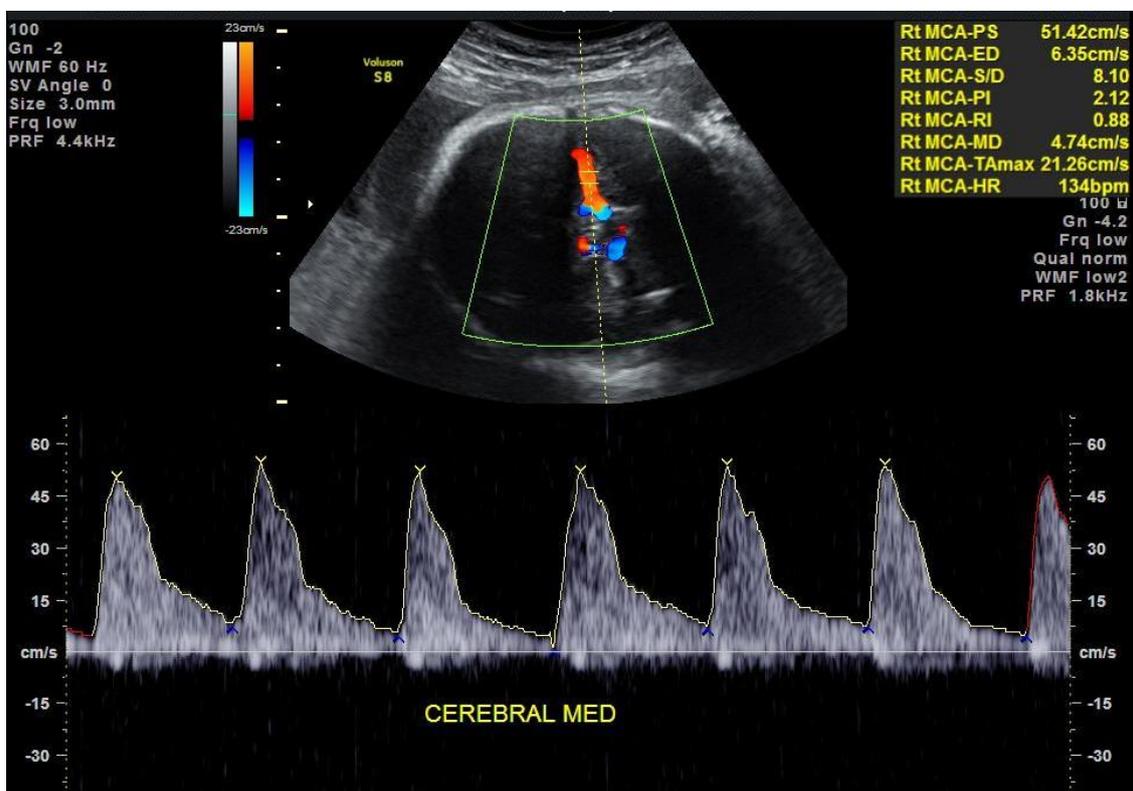


Figura 4 Figura demonstrando onda de velocidade de fluxo de aspecto normal da artéria cerebral média. (arquivo da autora)

3- Detalhamento metodológico:

3.1- População alvo, universo amostral e população de estudo:

A população alvo do estudo compreendeu gestantes da rede privada do Estado do Rio de Janeiro que, ao longo da assistência pré-natal, apresentaram risco de parto prematuro e fizeram uso de corticoide antenatal.

O universo amostral foi representado pelas pacientes internadas na Maternidade Perinatal, unidade Laranjeiras, que apresentaram risco de parto prematuro e fizeram uso de corticoide antenatal.

A população de estudo foi definida pelas pacientes internadas nessa Instituição, na Unidade Semi-Intensiva (USI), que apresentaram risco de parto prematuro, fizeram uso de corticoide antenatal e realizaram Dopplervelocimetria obstétrica.

3.2- Critérios de seleção:

3.2.1- Critérios de inclusão:

Pacientes que receberam corticoterapia antenatal, com IG entre 24 semanas e 33 semanas e seis dias, e realizaram o Doppler obstétrico, em pelo menos, três instantes: no momento da internação, ou seja, antes da administração do corticoide, e, no mínimo, duas vezes após a intervenção.

3.2.2- Critérios de exclusão:

- Gestantes cujos fetos apresentaram diagnóstico de cromossomopatias ou malformação;
- Gestantes que não receberam a dosagem correta do corticoide.

3.3 – Local do estudo:

O estudo foi realizado na USI da Maternidade Perinatal, referência na atenção materno-fetal de alta complexidade, cuja missão é fornecer suporte

para as gestantes com alguma condição clínica, onde a interrupção imediata da gestação não é o objetivo.

As pacientes internadas nesse setor da maternidade realizam exames de vitalidade fetal pelo menos duas vezes por semana, ou na vigência de alguma intercorrência do quadro clínico materno ou fetal. Ocorrendo alguma anormalidade, os exames são realizados com maior frequência, podendo ser realizados diariamente.

O período de estudo foi restrito a revisão dos casos das pacientes que estiveram internadas na USI, durante seu primeiro ano de funcionamento, o que compreende o período de junho de 2015 a maio de 2016.

3.4- Método

3.4.1- Tipo de estudo

Estudo longitudinal realizado através da revisão de prontuários.

3.4.2- Comitê de ética em pesquisa:

Este projeto foi avaliado e aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira – IFF / FIOCRUZ – RJ/MS, sendo dispensado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por tratar-se de um estudo baseado em revisão de prontuários, no qual o pesquisador não teve acesso aos participantes da pesquisa (anexo A).

3.4.3- Coleta de dados:

A coleta de dados foi realizada através da revisão dos prontuários das gestantes, e dos respectivos RNs, que apresentavam os critérios de inclusão do estudo. Utilizamos a ficha de coleta de dados localizada no apêndice A e o armazenamento dos dados foi realizado no programa Microsoft Excel®, em uma planilha desenvolvida especialmente para o estudo. A identificação das

pacientes foi realizada a partir do número do prontuário, sendo posteriormente recodificado para garantia do sigilo das informações. A confidencialidade dos dados é garantida pelo pesquisador principal.

Variáveis maternas:

- Idade (em anos)
- Escolaridade (em anos)
- Estado civil
- Paridade
- Índice de massa corpórea
- Data da última menstruação
- Data de realização da ultrassonografia obstétrica mais precoce e idade gestacional na ocasião
- Uso de medicamentos
- Classificação de risco da gestação atual
- Complicações prévias à gestação
- Complicações durante a gestação
- Antecedente de prematuridade, natimortalidade e neomortalidade
- Sorologias (sífilis, HIV, hepatites B, C e A, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples)

Variáveis da internação na USI:

- IG na internação
- Data da internação
- Indicação da internação

- Data e hora da administração da primeira dose do corticoide
- Tempo decorrido entre o uso do corticoide e o parto
- Realização de antibioticoprofilaxia para *Streptococcus* do grupo B e sua indicação

Dados do parto:

- Data e hora do nascimento
- Via de parto (normal, cesariana ou instrumentalizado)
- Indução do parto (sim ou não)
- Indicação do parto
- Vitalidade do recém-nato (RN)
- Líquido amniótico meconial (sim ou não)

Dados do recém-nato:

- Sexo do RN (feminino ou masculino)
- Peso (em gramas)
- Apgar (1º e 5º minutos)
- Capurro (em semanas e dias)
- Internação na UTI neonatal (sim ou não)
- Intubação ao nascimento (sim ou não)
- Manobras de ressucitação (sim ou não)

Variáveis da evolução neonatal:

- Intubação (sim ou não) e sua duração (em dias)
- Uso de surfactante (sim ou não) e número de doses
- Taquipnéia transitória (sim ou não)
- Doença da membrana hialina (sim ou não)

- Enterocolite necrotizante (sim ou não)
- Retinopatia da prematuridade (sim ou não)
- Hemorragia intraventricular (sim ou não) e o seu grau
- Sepses (sim ou não)
- Uso de aminos (sim ou não)
- Duração da internação na UTI neonatal (em dias)
- Peso no momento da alta hospitalar (em gramas)
- Vitalidade do RN na alta (vivo ou óbito)
- Idade do RN por ocasião do óbito (em dias)

Variáveis do feto:

- IP da artéria umbilical
- IP da artéria cerebral média
- IP das artérias uterinas
- IP do ducto venoso
- Cardiotocografia
- Perfil biofísico fetal
- Índice de líquido amniótico (ILA) (em centímetros)
- Maior bolsão vertical (em centímetros)

Todas as variáveis fetais acima referidas tiveram anotados ainda data e hora de sua realização.

Os exames ultrassonográficos foram realizados aparelho GE Logic P6, utilizando-se a sonda convexa 3-5 MHz. O IP é calculado automaticamente pelo software, ao realizar o contorno da onda de velocidade de fluxo.

A avaliação Dopplervelocimétrica não foi feita em intervalos de tempo iguais para todas as gestantes incluídas no estudo. Lembrando que trata-se de

uma revisão de prontuários e, portanto, cada gestante foi acompanhada de maneira individualizada, de acordo com o diagnóstico de internação. Por isso, optamos pela análise longitudinal dos dados, utilizando-se para tal o modelo linear hierárquico sob abordagem Bayesiana.

Cabe ressaltar que o modelo de análise estatística escolhido não contempla o cálculo do p-valor e, sim, intervalo de credibilidade.

Utilizando o mesmo modelo, foram criados dois cenários. Na primeira situação, analisamos os dados das gestantes que realizaram três exames de Dopplervelocimetria durante a internação na USI (o primeiro exame feito antes da administração da corticoterapia e os outros dois, após o uso do medicamento). O outro cenário compreendeu apenas as gestantes que foram submetidas a oito exames durante a internação no setor, sendo o primeiro Doppler realizado antes da administração da medicação.

Assim, o estudo do primeiro grupo de dados incluiu 30 fetos para análise da AU, totalizando 90 dados; e 27 fetos para análise da ACM, contribuindo com 81 dados. No segundo grupo de análise, foram avaliados 13 fetos, que contribuíram com 104 dados para AU; e 12 fetos foram incluídos para análise da ACM, totalizando 96 dados captados.

O modelo foi implantado no software de análise estatística, Openbugs. Foram calculados intervalos de referência da nossa amostra (percentis 2,5 e 97,5) e testamos a associação de outras variáveis; a saber: idade gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e idade gestacional inferior a 32 semanas.

4- Referências²

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2012 May:1-26.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50 (4); 515-25.
3. Thuring A, Malcus P, Maršál K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;37(6):668-72.
4. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1995;102(1):40-6.
5. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997;104(11):1239-47.
6. Magee LA, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997;104(11):1233-8.
7. Mulder EJ, Derks JB, Zonneveld MF, Bruinse HW, Visser GH. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early human development*. 1994;36(1):49-60.
8. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF, Nathanielsz PW. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *The Journal of Physiology*. 1997;499(1):217-26.

² As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz.

9. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, Walter B, Nathanielsz PW. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *The Journal of physiology*. 2000;528(3):619-32.
10. Bennett L, Kozuma S, McGarrigle HHG, Hanson MA. Temporal changes in fetal cardiovascular, behavior, metabolic and endocrine response to maternally administered dexamethasone in late gestation fetal sheep. *BJOG* 1999; 106: 331-9
11. Lee HC, Lyndon A, Blumenfeld YJ, Dudley RA, Gould JB. Antenatal steroid administration for premature infants in California. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(3):603.
12. Henry A, Shand A, Welsh A. The short term fetal cardiovascular effects of corticosteroids used in obstetrics. *Australasian journal of ultrasound in medicine*. 2013;16(3):135-41.
13. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2015* (Vol. 20, No. 4, pp. 210-216). Elsevier.
14. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clinics in perinatology*. 2016;43(3):395-407.
15. Murphy PJ. The fetal circulation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 5, Issue 4, Pages 107–112.
16. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad SM. Blood flow and degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:147-153.
17. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Library*. 2017.
18. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion N° 713. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2): e102-9

19. Goodman & Gilman The Farmacological basis of therapeutics. 10th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; c2003. Chapter 60, Homônio adrenocorticotrópico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais; p. 1241-60.
20. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane Library. 2013.
21. Rebello, CM. Repercussões do uso pré-natal de corticosteroide na maturidade pulmonar do recém-nascido. RBM – Pediatria Moderna [Internet] 2000. Available from: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=220.
22. Peffer ME, Zhang JY, Umfrey L, Rudine AC, Monaghan AP, DeFranco DB. Minireview: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. Molecular Endocrinology. 2015;29(5):658-66.
23. Callen PW. Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; c2002. Chapter: 24, Ultra-sonografia com Doppler em obstetrícia; p. 637-681
24. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J. 1977; 2(6100): 1450-1.
25. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014; 124: 182-92.
26. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. The Cochrane Library. 2017.
27. Burns PN. Principles of Doppler and color flow. La Radiologia medica. 1993; 85(5 Suppl 1):3-16.
28. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics.

- Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;41(2):233.
29. Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes. Doppler in obstetrics. Fetal Medicine Foundation; c2002. Chapter: 3: Methodology of Doppler assessment of the placental and fetal circulation; p.32-61
30. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, Schenone MH. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline nº 8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015; 212(6):697-710.
31. Nassar P, Carelli MCB. Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos: definição, classificação e tratamento. Femina. 2015;43(2).
32. Gagnon R, den Hof Van M. The use of fetal Doppler in obstetrics. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC. 2003; 25(7): 601-14.

Capítulo 2 - Artigo

Artigo a ser submetido para publicação no periódico “*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*”

Effects of antenatal corticosteroids on fetal hemodynamic: a longitudinal study

Keywords: antenatal corticosteroids, ultrasonography Doppler, umbilical artery, middle cerebral artery, pulsatility index, preterm birth, betamethasone

Maria Claudia Bayão Carelli †

Fernando Maia Peixoto Filho † ‡

† Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Maternidade Perinatal, Rio de Janeiro, Brazil

‡ Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence to: Carelli, MCB, medical doctor, Centro Pré-natal de Diagnóstico e Tratamento (CPDT). Maternidade Perinatal, Av. Embaixador Abelardo Bueno, 201 – Barra da Tijuca, Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22.775-040 (mbcarelli@gmail.com).

Abstract

Objectives: To investigate the effect of antenatal glucocorticoid administration on fetal hemodynamic, using longitudinal analysis of Doppler waveforms in the umbilical artery (UA) and middle cerebral artery (MCA).

Methods: This study used medical records review and it included 30 fetuses at risk of preterm birth. Twenty eight pregnant women were treated with antenatal betamethasone for fetal lung maturation. Doppler examinations of umbilical artery and middle cerebral artery were performed once before and after corticosteroids administration, totalizing 3 or 8 instants of observation. We used hierarchical linear model under Bayesian approach. It was constructed the reference ranges and it tested associations between variables (gestational age and preeclampsia).

Results: In UA there was a significant decrease in PI through corticosteroid therapy (mean: 0.1147 [0.03687 - 0.191]; to 3 observations) (median: 0.1437 [0.02509 – 0.2627]; to 8 observations) (mean [2.5th – 97.5th percentile]). However, no significant change was observed in MCA PI, regardless of gestational age and diagnostic of preeclampsia.

Conclusion: Antenatal corticosteroids induce a significant decrease in the pulsatility index of umbilical artery, but there is no change in brain vasculature.

Introduction

Prematurity is the leading cause of newborn deaths and now the second leading cause of death after pneumonia in children under the age of five. Interventions to reduce death and disability among premature babies can be applied both during labor and after birth¹. Treatment with antenatal corticosteroids (compared with placebo or no treatment) is associated with a reduction in the most serious adverse outcomes related to prematurity, including: perinatal death, neonatal death and respiratory distress syndrome (RDS)².

A single course of antenatal corticosteroid has been shown to be effective and safe, as no differences in physical and functional development were found between treatment and control survivor until age 30 years³. However, studies have provided preliminary evidence that antenatal steroids given for enhancement of fetal lung maturity may induce a transient suppression of fetal biophysical activities⁴⁻⁷. This may seriously hamper the reliability of traditional monitoring techniques of the fetal condition⁸.

Betamethasone and dexamethasone are potent drugs which are administered in high doses to pregnant women. Short-term effects from exposure to these drugs are therefore likely to occur³. There is ample evidence from animal studies that excessive fetal exposure to glucocorticoids is associated with changes on fetal cardiovascular and behavioral function and fetal and maternal metabolism and endocrine levels⁹⁻¹².

Doppler ultrasonography is a noninvasive technique used to assess the hemodynamic components of vascular resistance in pregnancies, especially in those ones complicated by fetal growth restriction¹³.

The aim of this study was to investigate the effect of antenatal glucocorticoid administration on fetal hemodynamic, using longitudinal analysis of Doppler waveforms in the umbilical artery (UA) and middle cerebral artery (MCA).

Methods

This longitudinal study was conducted during a period of one year (June 2015 – May 2016). Patients were hospitalized at the Semi-Intensive Unit (SIU), Maternidade Perinatal, Brazil, for fetal and maternal surveillance. All the women received betamethasone for fetal lung maturation and fulfilled the following inclusion criteria: gestational age between 24 0/7 weeks and 33 6/7 weeks (based on last menstrual period or on the first trimester ultrasound); minimal of three Doppler measurements, the first one did absolutely before corticosteroid. Exclusion criteria were: structural, congenital anomalies or chromosomal disorders; patients who did not receive correct doses of betamethasone (two 12-mg doses given intramuscularly 24 hours apart).

Pregnant women admitted to the SIU have any clinical condition that needs follow-up, and the immediate delivery is not indicated. In those cases, Doppler studies are performed at least twice a week. However, if there is any clinical intercurrent, these exams are performed more frequently. All examinations were performed with the same equipment (GE Logic P6) with a 3.5-MHz convex probe. The pulsatility index (PI) was calculated automatically by the ultrasound equipment.

The study was approved by the Ethics Committee of the Instituto Fernandes Figueira – IFF / FIOCRUZ – RJ/MS. There was no need of informed consent because this study used medical records review.

The PI of UA and MCA were analyzed longitudinally, applying hierarchical Bayesian model. With this approach, the temporal behavior on fetal hemodynamic and the influence of several variables, as: gestational age, preeclampsia and gestational age < 32 weeks, where considered, including the

characteristic that these variables influence the response in different hierarchical levels.

Two different situations for the hierarchical model analysis were considered. The first one included pregnant women who performed three Doppler exams and the second one included pregnant women who performed eight Doppler exams at different points. In both models, the first Doppler exam was performed absolutely before the use of corticosteroid.

So, for the first model, we included 30 fetuses for UA analysis, with 90 observations; and 27 fetuses for MCA analysis, with 81 values. For the second model, we included 13 fetuses for UA analysis, with 104 observations; and 12 fetuses for MCA analysis, with 96 values.

We chose four variables which could influence the PIs results. We call their effects beta: Beta 0 refers to the mean of the PI without influence of all variables; beta 1 was the corticoid effects on fetus; beta 2 evaluate preeclampsia influence; beta 3 refers to effects of gestational age and beta 4 observed the influence of gestational age, but categorized it as being less than 32 weeks.

The course and outcome of pregnancy were recorded, including women demographic characteristics, gestational age at betamethasone administration, gestational age at delivery, mode of delivery, newborn's weight, Apgar scores and neonatal in-hospital outcome.

Statistic analysis was performed with Openbugs Software.

Results

Maternal, perinatal and neonatal characteristics of our study population are shown in table 1. The study comprised 28 women with 30 fetus at high-risk of preterm birth.

Characteristics	Value
Mean Maternal age, years (+/-SD)	32,6 (+/- 5,89)
Nulliparous, n (%)	22 (28)
Mean gestational age at betamethasone administration, weeks (+/-SD)	30,2 (+/- 2,59)
Gestational age < 32 weeks, n (%)	18 (60)
Mean gestational age at delivery, weeks (+/-SD)	32,9 (+/- 3,42)
Cesarean delivery, n (%)	27 (90)
Mean Birth weight, g (+/-SD)	1790 (+/-765)
Perinatal deaths, n (%)	1 (3)
NICU admission, n (%)	24 (80)

Table 1 Demographic characteristics of 17 women pregnant and 30 fetus. SD: standard deviation; NICU= neonatal intensive care unit.

One pregnancy was triplet, who was hospitalized because of one fetus with intrauterine growth restriction (IUGR). This one is the only fetus who died in uterus at 27 weeks. We decided included him because Doppler exam was performed 12 times.

There was a twin pregnancy with twin-twin transfusion syndrome (TTTS). Only one fetus was included in this study. The other one fetus with abnormal umbilical artery Doppler had no UA IP calculated.

Multiples pregnancies were included because there is evidence that hemodynamic effects of steroid administration are similar to singletons¹⁴.

Apgar scores at 5 minute were 7 or higher in all 29 fetus who born alive. There is no neonatal death in this study.

Clinical characteristics of the study population are depicted in Table 2.

Diagnostic	n (% fetus)
Hypertension in pregnancy	14 (46,6%)
Preterm rupture of membranes	6 (20,0%)
Threatened preterm delivery	5 (16,7%)
Intrahepatic cholestasis	2 (6,7%)
Oligohydramnios	2 (6,7%)
TTTS	1 (3,3%)

Table 2 Clinical characteristics of the fetal population (n=30).

Patients were treated with two doses of 12 mg betamethasone intramuscularly 24 hours apart to enhance fetal lung maturity.

As we used medical records review, the Doppler exams were not performed in the same time interval. Because of this, we chose longitudinal data analysis, by Bayesian model.

As we can observed PI mean in the instant before the corticosteroid therapy was 0.1147 units of PI higher than PI mean after intervention (with three

instants of observation, for example). In other words, following steroid therapy, there was a lower PIs of UA (beta 1). This was observed in model with eight times of Doppler exams too. This difference was statistically significant, as we can see in the table 3 and 4. There was not included null in the credible interval (beta 1 line). Instead, we cannot see the same effects on the other variables: preeclampsia, gestational age and gestational age < 32 weeks (beta 2, beta 3 and beta 4 respectively).

	mean	median	credibility interval
Beta 0	-0.4208	- 0.4018	[-5.875 ; 6.906]
Beta 1	0.1147	0.1147	[0.03687 ; 0.191]
Beta 2	0.405	0.4035	[-0.1623 ; 0.9843]
Beta 3	0.03477	0.03443	[-0.1874 ; 0.1986]
Beta 4	0.3455	0.3609	[-0.7428 ; 1.305]

Table 3 Mean of PI of umbilical artery without any variables (Beta0), effects of four variables (Beta1, Beta2, Beta3 and Beta4) and their credibility intervals. Model 1 (three instants of observation).

	mean	median	credibility interval
Beta 0	1.532	1.728	[-7.561 ; 10.65]
Beta 1	0.1442	0.1437	[0.02509 ; 0.2627]
Beta 2	0.3378	0.3455	[-1.208 ; 1.867]
Beta 3	-0.02758	-0.03286	[-0.3026 ; 0.2504]
Beta 4	0.1968	0.1949	[-1.792 ; 2.095]

Table 4 Mean of PI of umbilical artery without any variables (beta 0), effects of four variables (Beta1, Beta2, Beta3 and Beta4) and their credibility intervals. Model 2 (eight instants of observation).

It is possible evaluated the longitudinal changes in PIs of UA in fetuses during serial observation, as show in figures 1 and 2.

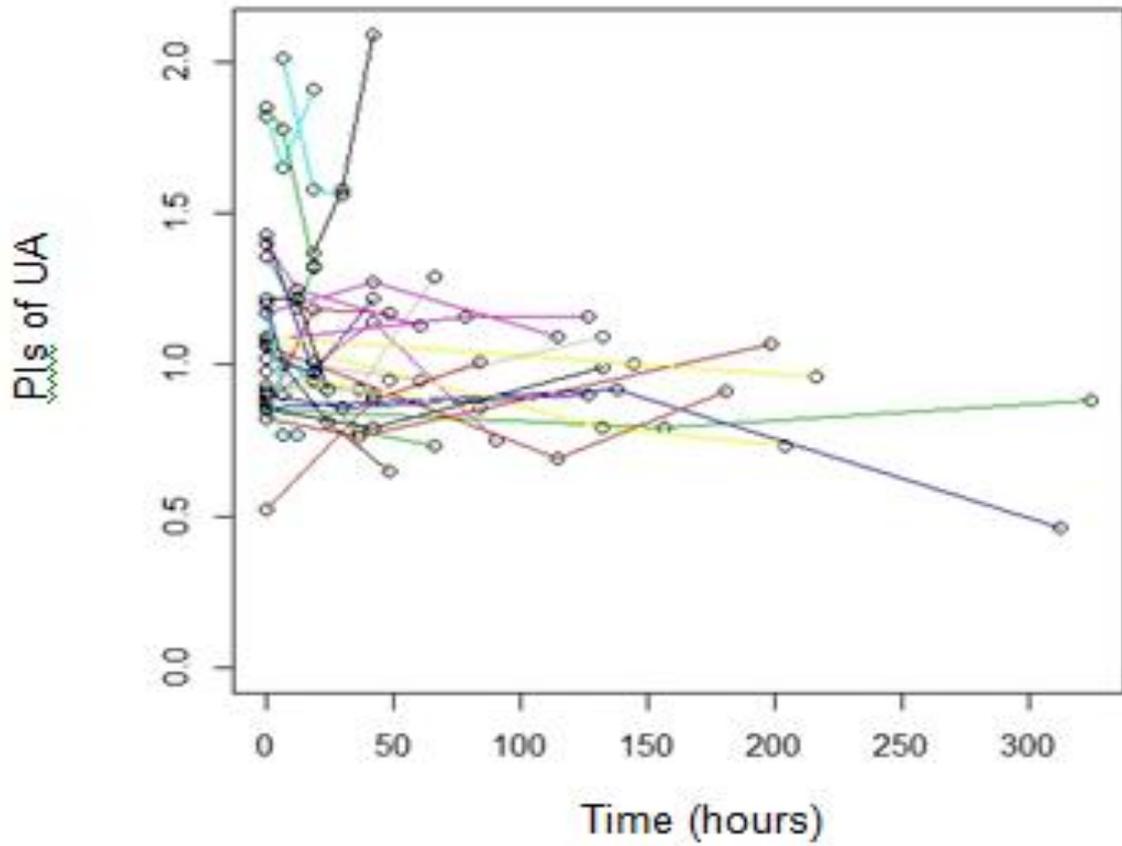


Figure 1 Longitudinal changes in PIs of UA in 30 fetuses during serial observation (three observations per fetuses). Each colored line represents an individual fetus. UA= umbilical artery

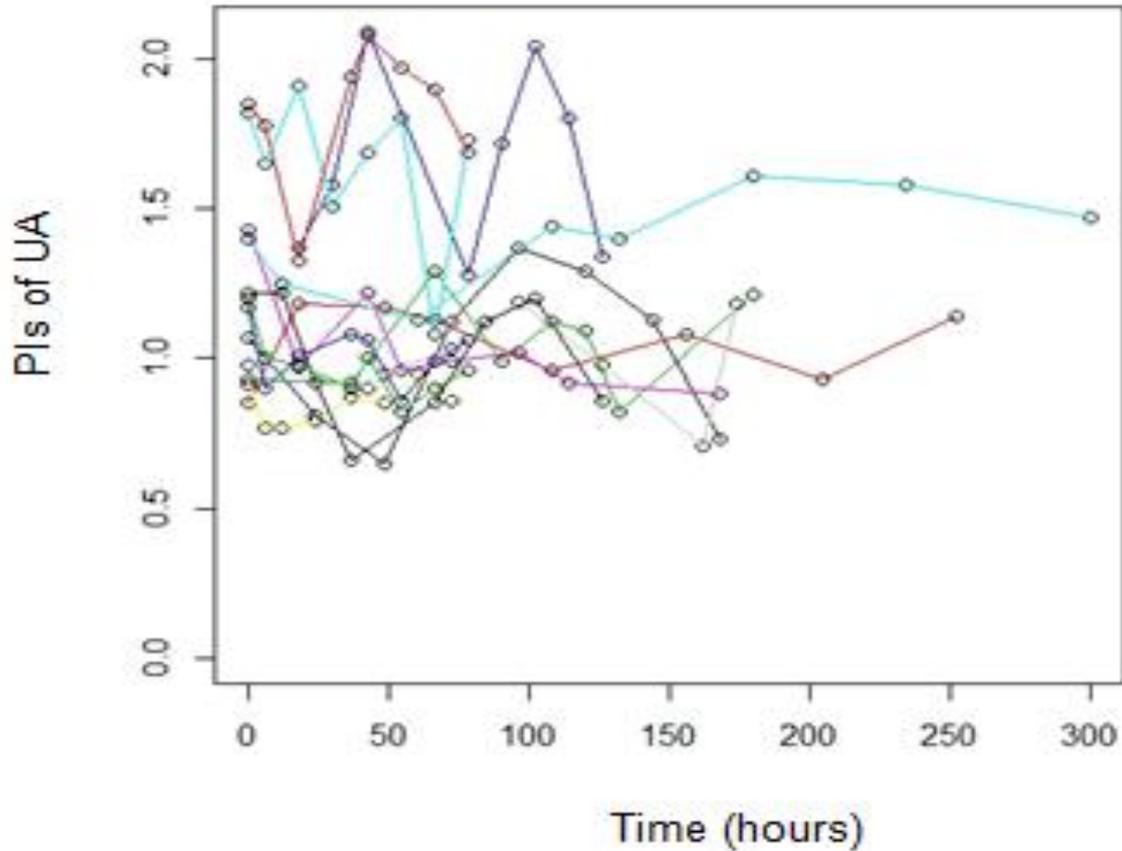


Figure 2 Longitudinal changes in PIs of UA in 13 fetuses during serial observation (eight observations per fetuses). Each colored line represents an individual fetus. UA= umbilical artery

However, the analysis of PI of MCA showed no statistically significant differences after antenatal corticosteroids treatment. As we can see in tables 5 and 6, the range of percentiles of variables lines (beta1, 2, 3 and 4) includes the null. The same results was describes in the both models (three and eight Doppler observations).

	mean	median	credibility interval
Beta 0	-0.5821	-0.5926	[-4.658 ; 3.161]
Beta 1	0.09208	0.09213	[-0.1706 ; 0.3537]
Beta 2	0.02946	0.02849	[-0.3585 ; 0.4209]
Beta 3	0.07138	0.07189	[-0.04237 ; 0.1942]
Beta 4	0.1951	0.1991	[-0.4047 ; 0.799]

Table 5 Mean of PI of middle cerebral artery without any variables (Beta0), effect of four variables (Beta1, Beta2, Beta3 and Beta4) and their credibility intervals. Model 1 (three instants of observation).

	mean	median	credibility interval
Beta 0	-0.9095	-0.987	[-5.183 ; 4.048]
Beta 1	0.1439	0.1368	[-0.1668 ; 0.4937]
Beta 2	-0.2119	-0.2167	[-0.888 ; 0.5056]
Beta 3	0.09001	0.09203	[-0.06192 ; 0.2271]
Beta 4	0.2302	0.2505	[-0.7287 ; 1.028]

Table 6 Mean of PI of middle cerebral artery without any variables (Beta0), effect of four variables (Beta1, Beta2, Beta3 and Beta4) and their credibility intervals. Model 2 (eight instants of observation).

As we did with PI of UA, it is possible evaluated the longitudinal changes in PIs of MCA in fetuses during serial observation, as show in figures 3 and 4.

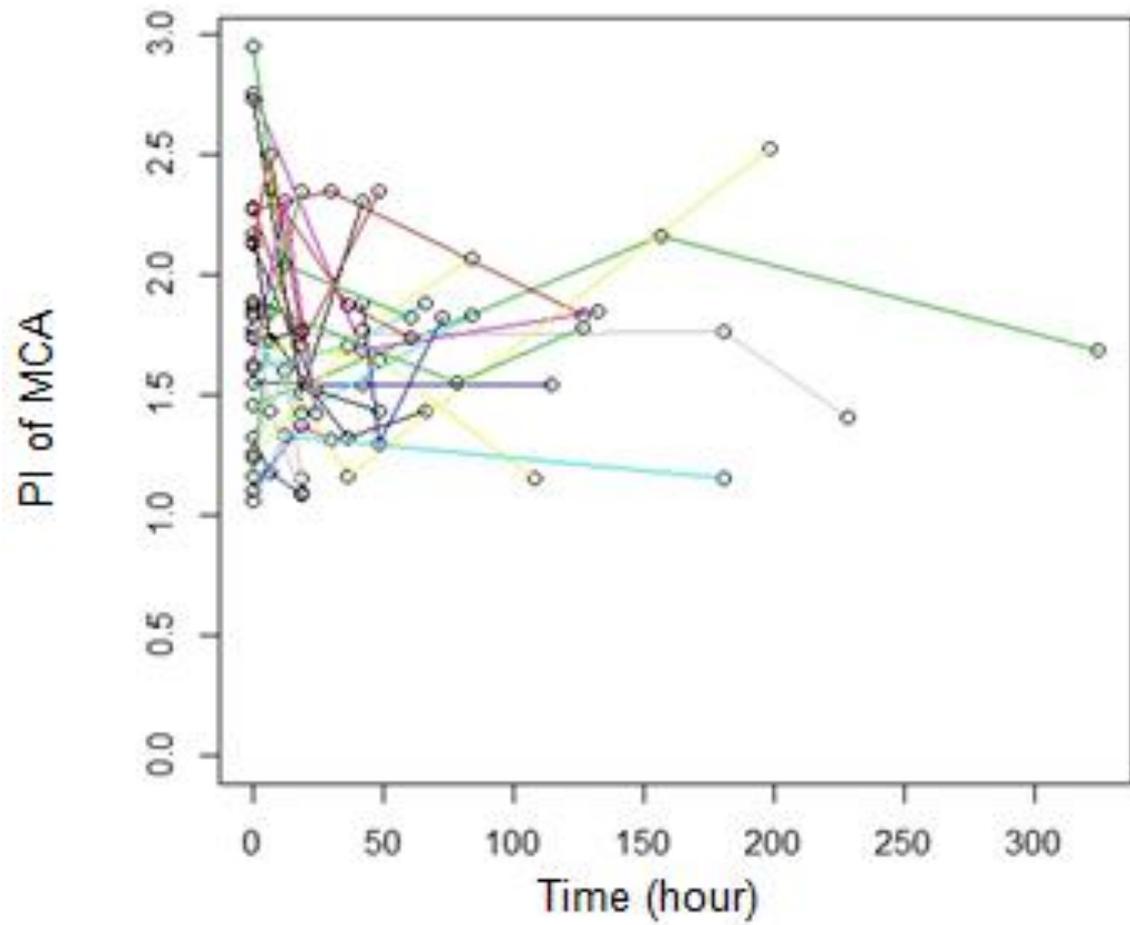


Figure 3 Longitudinal changes in PIs of MCA in 27 fetuses during serial observation (three observations per fetuses). Each colored line represents an individual fetus. MCA= middle cerebral artery

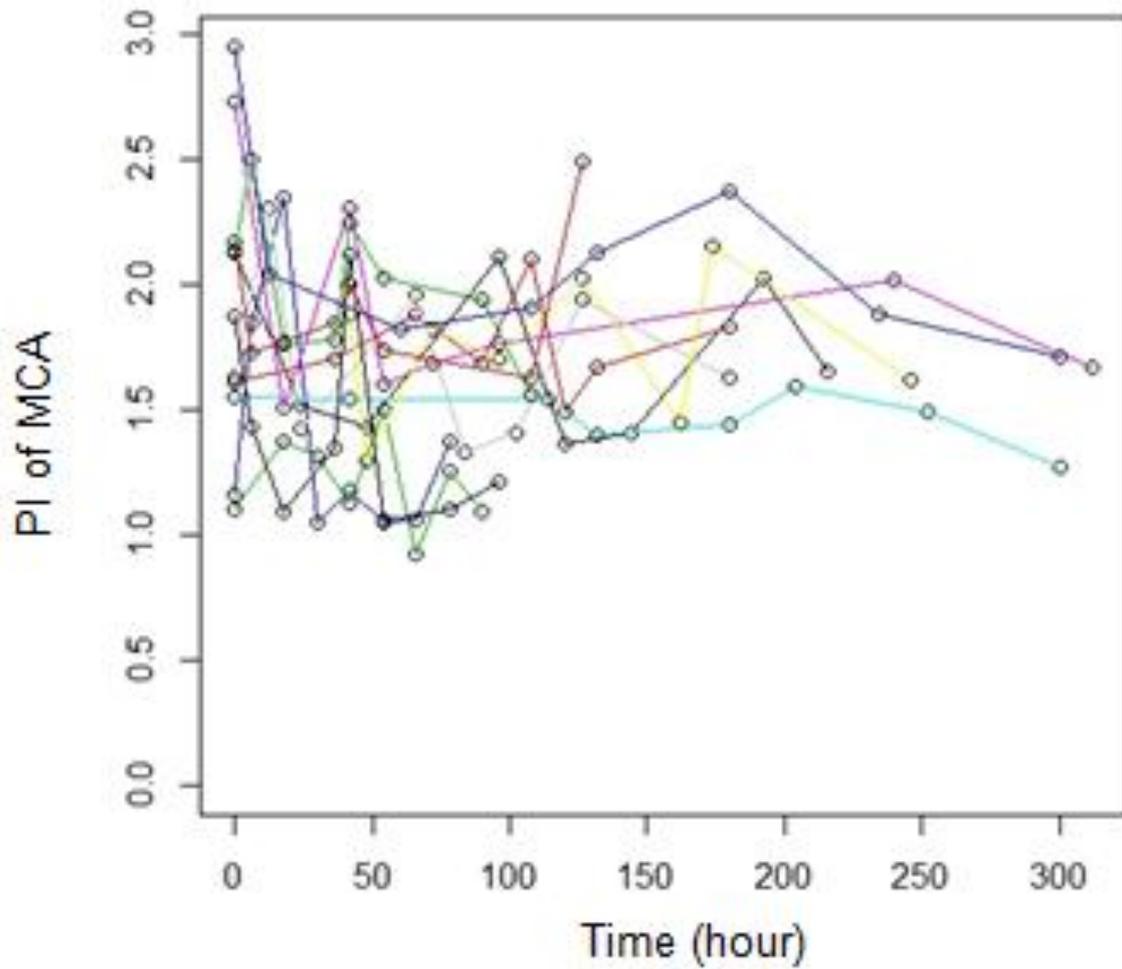


Figure 4 Longitudinal changes in PIs of MCA in 12 fetuses during serial observation (eight observations per fetuses). Each colored line represents an individual fetus. MCA= umbilical artery

Discussion

Betamethasone is a potent drug which is administered in high doses to pregnant women. Since it is not bound to plasma proteins and it is only minimally metabolized by the placenta, its concentration in fetal compartment is relatively high 2-3 hours after treatment³. The beneficial effects of antenatal steroid administration are greatest if greater than 24 hours and less than 7 days have elapsed between the initial administration of therapy and actual delivery¹⁵.

As 70-80% of development world pregnancies delivering at 24-34 weeks gestation receive steroids¹⁶. Despite the many pregnancies exposed to corticosteroids, short-term effects of maternal steroid administration on fetal cardiovascular status are still uncertain¹⁴.

We evaluated the impact of antenatal corticosteroids on UA and MCA indices, using Doppler exams. The major finding of our study is that betamethasone therapy has significant effects on PI of UA and there is no effect on PI of MCA.

As like our study, some authors found there was reduction in the umbilical artery indices. But, those studies included only pregnancies complicated by fetal growth restriction and/or absent end-diastolic flow in the UA. Improvement of PI of UA was transient and last up to 48 hours¹⁷⁻²¹.

Deren *et al* and Cohlen *et al* performed studies that included healthy preterm fetuses. None of the Doppler indices was found to be affected by the steroid administration^{22, 23}.

Shojei and Mohammadi evaluated fetuses with intrauterine growth restriction whose mothers received betamethasone. They found that corticosteroid had similar effects on maternal, placental and fetal arteries blood

flow velocity between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. As seen as in our study, preeclampsia could not be prognostic factor in pregnancies²⁴.

Instead of results of UA, we did not observe significant variation on PI of MCA, regardless of gestational age. Unlike us, Piazza *et al* found that in the group < 32 weeks gestation, MCA PI decreased significantly after 48 hours and return to basal values at 96 hours from the last betamethasone dose. Conversely, no difference was found in Doppler serial measurement in the sub-group \geq 32 weeks²⁵. Because of this report, we opted for included gestational age as a variable and we included sub-group < 32 weeks too. And no significant changes were observed in PI of MCA during betamethasone treatment.

Studies in sheep observed that maternal corticosteroid administration increase fetal peripheral and cerebral vascular resistance, resulting in increased fetal systemic arterial blood pressure, which may last for several days, and decreased cerebral blood flow^{3,10-12}

The underlying mechanisms responsible for the change in human fetoplacental circulation after antenatal betamethasone administration are not clear. Possibly, the human fetus also increases its blood pressure, which might be explain the improved fetoplacental perfusion²¹.

Another possible mechanism for the observed changes in placental vascular resistance is through increased placental secretion of corticotropin releasing hormone (CRH). This hormone is thought to be an important regulator of fetoplacental blood flow. In vitro studies show that placental CRH is a potent vasodilator mediating its effect via nitric oxide²⁰.

Our study had some limitations. It must be emphasized that our group was heterogeneous and we used medical records review. The Doppler exams were not performed in the same time interval. Because of this, we chose longitudinal data analysis and we found change in fetoplacental circulation and it was significant. But with this statistic approach we cannot say how long these changes last and when it started.

Furthermore, some of our patients were simultaneously treated with other drugs. However, we do not believe that these changes are due to them.

And finally, our sample size was small.

Doppler waveform indices such as the PI, therefore, must be interpreted cautiously, as they do not fully reflect the dynamics of fetal blood flow and perfusion in the umbilical cord, placental bed or brain vasculature³.

It is not yet possible to say whether alteration of fetoplacental vascular resistance by maternal betamethasone administration has beneficial effects on fetal prognostic²⁶.

With this report, we intend to contribute to the understanding of the fetal physiological responses to corticosteroids. In this way, in the near future, clinicians may optimize the evaluation of fetal well-being and they may reduce unwarranted interventions.

References

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2012 May:1-26.
2. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane Library. 2017 Jan 1.
3. Mulder EJ, De Heus R, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. In *Seminars in fetal and neonatal Medicine* 2009 Jun 1 (Vol. 14, No. 3, pp. 151-156). Elsevier.
4. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M, Golan A, Moravski G, Ben-Rafael Z. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999 Jan 1;78(9):768-73.
5. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1995 Jan 1;102(1):40-6.
6. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997 Nov 1;104(11):1239-47.
7. Magee LA, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997 Nov 1;104(11):1233-8.
8. Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2004 Jun 1;23(6):584-9.
9. Kemp MW, Saito M, Usuda H, Molloy TJ, Miura Y, Sato S, Watanabe S, Clarke M, Fossler M, Schmidt A, Kallapur SG. Maternofetal pharmacokinetics and fetal lung responses in chronically catheterized sheep receiving constant, low-dose infusions of betamethasone

- phosphate. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016 Dec 1;215(6):775-e1.
10. Bennet L, Kozuma S, McGarrigle HH, Hanson MA. Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999 Apr 1;106(4):331-9.
 11. Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF, Nathanielsz PW. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *The Journal of Physiology*. 1997 Feb 15;499(1):217-26.
 12. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, Walter B, Nathanielsz PW. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *The Journal of physiology*. 2000 Nov 1;528(3):619-32.
 13. Antepartum Fetal Surveillance. Committee Opinion N^o 145. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* vol. 124, no. 1, July 2014.
 14. Henry A, Shand A, Welsh A. The short term fetal cardiovascular effects of corticosteroids used in obstetrics. *Australasian journal of ultrasound in medicine*. 2013 Aug 1;16(3):135-41.
 15. Güngör ES, İlhan G, Gültekin H, Zebitay AG, Cömert S, Verit FF. Effect of Betamethasone on Fetal Pulmonary and Umbilical Artery Doppler Velocimetry and Relationship With Respiratory Distress Syndrome Development. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017 Dec 1;36(12):2441-5.
 16. Lee HC, Lyndon A, Blumenfeld YJ, Dudley RA, Gould JB. Antenatal steroid administration for premature infants in California. *Obstetrics and gynecology*. 2011 Mar;117(3):603.
 17. Niroomanesh S, Shojaei K, Moghadam SF, Mohammadi N, Rahimi Z, RezaeiKeyhanaei K. Effect of prenatal betamethasone on fetal, uteroplacental, and maternal blood flow velocity in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Sep 1;130(3):270-3.

18. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009 Mar 1;88(3):350-4.
19. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004 Feb 1;190(2):296-304.
20. Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *The Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1404-7.
21. Thuring A, Malcus P, Maršál K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011 Jun 1;37(6):668-72.
22. Deren Ö, Karaer C, Önderoğlu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2001 Nov 1;99(1):72-6.
23. Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996 Oct 1;8(4):252-5.
24. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Global journal of health science*. 2015 Mar;7(2):344.
25. Piazzze JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, Cosmi EV. Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal–fetal Doppler velocimetry. *Early human development*. 2001 Jan 1;60(3):225-32.
26. Ekin A, Gezer C, Solmaz U, Taner CE, Ozeren M, Dogan A, Uyar I. Effect of antenatal betamethasone administration on Doppler velocimetry of fetal and uteroplacental vessels: a prospective study. *Journal of perinatal medicine*. 2016 Mar 1;44(2):243-8.

Capítulo 3 – Considerações finais

Como extensamente discutido, a introdução da corticoterapia antenatal foi tratamento de extrema importância na condução do parto prematuro. Graças a esta intervenção, houve aumento da sobrevivência dos neonatos que nascem antes do termo.

Porém, como tantas outras intervenções médicas, efeitos adversos são descritos. Apesar de não serem considerados efeitos colaterais graves, a perda temporária dos parâmetros biofísicos impede que o obstetra tenha adequada avaliação do bem estar dos fetos cujas mães receberam a betametasona.

Os corticoides utilizados com o objetivo de amadurecimento pulmonar dos fetos que estão sob o risco de parto prematuro, são considerados medicamentos de grande potência antiinflamatória e com efeito comprovado em diversos tecidos e sistemas do corpo.

A partir do emprego da Dopplerfluxometria, um método não invasivo e de fácil acesso, observamos em nossa população do estudo a redução da resistência na AU, caracterizada pela redução do IP médio deste vaso, após o uso da medicação. Este efeito hemodinâmico sobre o organismo fetal ainda carece de significância clínica, porém não pode ser ignorado, pois a avaliação da onda de velocidade do fluxo da AU é considerada uma ferramenta importante no acompanhamento das gestações de alto risco.

Apesar dos achados na ACM não terem significância estatística, observamos também redução na resistência deste vaso, ou seja, houve um maior aporte de sangue para o território cerebral, assim como já visto em outros estudos.

A despeito dos achados descritos, não podemos concluir se esse efeito sobre os dois vasos estudados foi benéfico para o feto.

Por tudo isso, o prosseguimento desta matéria deve ser estimulado, pois o aumento da incidência de partos prematuros é inerente à melhora da assistência obstétrica em todo o mundo. O nosso estudo vem contribuir para o entendimento das repercussões da corticoterapia sobre o organismo fetal. E desta maneira, em um futuro próximo, somar-se a outros achados, auxiliando os obstetras na condução do parto prematuro.

.

Apêndice A – Ficha de coleta de dados



Ficha de Coleta de Dados

Projeto: “Efeitos da corticoterapia antenatal no exame dopplervelocimétrico de fetos sob risco de parto prematuro”

Número da ficha no banco de dados _____

1. Data de nascimento: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	2. Idade (anos): <input type="text"/>
3. Escolaridade: <input type="checkbox"/> 1. Nenhuma <input type="checkbox"/> 2. De 1 a 5 <input type="checkbox"/> 3. De 5 a 9 <input type="checkbox"/> 4. De 10 a 13 <input type="checkbox"/> 5. 13 ou mais <input type="checkbox"/> 6. Ignorado	
4. Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteira <input type="checkbox"/> Casada <input type="checkbox"/> Viúva <input type="checkbox"/> União Estável	

Dados do Pré-natal:

5. Gesta <input type="text"/> Para <input type="text"/> Aborto <input type="text"/>	6. Gestação planejada <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não
7. IMC <input type="checkbox"/> 1. <20 <input type="checkbox"/> 2. 20 - 25 <input type="checkbox"/> 3. 25 - 30 <input type="checkbox"/> 4. >30	
8. DUM: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Certeza: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não
9. 1ª ultra-sonografia: <input type="text"/> semanas + <input type="text"/> dias	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
10. Uso de drogas/medicamentos <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
Se sim, Quais? _____	
11. Idade gestacional que iniciou acompanhamento pré-natal: <input type="text"/> semanas + <input type="text"/> dias	
12. Classificação de risco da gestação: <input type="checkbox"/> 1. Baixo risco <input type="checkbox"/> 2. Alto risco	
13. Complicações prévias à gestação: <input type="checkbox"/> 1. HAS <input type="checkbox"/> 2. Diabetes <input type="checkbox"/> 3. Hipotireoidismo <input type="checkbox"/> 4. Outras	
Quais: _____	
14. Complicações durante a gestação: <input type="checkbox"/> 1. PE <input type="checkbox"/> 2. HG <input type="checkbox"/> 3. DMG <input type="checkbox"/> 4. Hipotireoidismo <input type="checkbox"/> 5. Aloimunização	
<input type="checkbox"/> 6. RPMO <input type="checkbox"/> 7. Infecção congênita <input type="checkbox"/> 8. Outras. Qual(is): _____	
15. Antecedente de Prematuridade: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	16. Antecedente de natimorto: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não
17. Antecedente de Neomorto: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
18. Sorologias: VDRL: <input type="checkbox"/> 1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo HIV: <input type="checkbox"/> 1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo HBsAG: <input type="checkbox"/> 1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo	
Hepatite C: <input type="checkbox"/> 1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo Hepatite A: <input type="checkbox"/> 1. IgM <input type="checkbox"/> 2. IgG Toxoplasmose: <input type="checkbox"/> 1. IgM <input type="checkbox"/> 2. IgG	
Rubéola: <input type="checkbox"/> 1. IgM <input type="checkbox"/> 2. IgG Citomegalovirus: <input type="checkbox"/> 1. IgM <input type="checkbox"/> 2. IgG Herpes simples: <input type="checkbox"/> 1. IgM <input type="checkbox"/> 2. IgG	

Internação na USI:

19. Idade Gestacional na internação da USI: semanas + dias 20. Data: / /

21. Indicação da internação: 1. Trabalho de Parto prematuro 2. RPMO 3. Hipertensão gestacional / PE 4. DMG
 5. CIUR 6. Sofrimento fetal / alterações ao doppler. 7. Outros. Qual (is)? _____

22. Corticoide: 1. Completo 2. Incompleto 3. Resgate IG: semanas + dias

23. Data: / / 24. Hora: :

25. Tempo de uso do corticoide até o parto: dias 26. ATB para profilaxia para GBS: 1. Sim 2. Não

27. Indicação da profilaxia para GBS: 1. Trabalho de parto prematuro 2. Swab + para GBS 3. Bolsa rota prolongada
 4. Urimocultura positiva pra GBS 5. Antecedente de sepsse por GBS 6. Febre materna intra-parto

Dados do Parto:

28. Idade Gestacional no parto: semanas + dias 29. Data: / /

30. Hora: : 31. Via de Parto: 1. Normal 2. Cesariana 3. Fórceps

32. Indução do parto: 1. Sim 2. Não 33. Indicação: 1. Materna 2. Fetal Qual? _____

34. Natimorto: 1. Sim 2. Não 35. Neomorto: 1. Sim 2. Não 36. Líquido meconial: 1. Sim 2. Não

Sala de Parto:

37. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

38. Peso ao nascer: g 39. Apgar: / / 40. Capurro: semanas + dias

41. Internação na UTINEO: 1. Sim 2. Não 42. Intubação ao nascimento: 1. Sim 2. Não

43. Manobras de ressuscitação: 1. Sim 2. Não

Acompanhamento Neonatal:

44. Intubação: 1. Sim 2. Não 45. Duração: dias 46. Surfactante: 1. Sim 2. Não Doses:

47. Taquipnéia Transitória: 1. Sim 2. Não 48. Doença da membrana Hialina: 1. Sim 2. Não

49. Enterocolite necrosante: 1. Sim 2. Não 50. Retinopatia da prematuridade: 1. Sim 2. Não

51. Hemorragia Intraventricular: 1. Sim 2. Não Grau: 52. Sepsse: 1. Sim 2. Não

53. Necessidade de Aminas: 1. Sim 2. Não 54. Dias de internação na UTI neo: dias

55. Peso na alta: g 56. Condições do RN na alta: 1. Vivo 2. Óbito

57. Idade do RN por ocasião do óbito: dias

Avaliação Fetal:

Data	Hora	A Umb ⁽¹⁾⁽³⁾	ACM ⁽¹⁾	A uterinas ⁽¹⁾⁽²⁾	DV ⁽¹⁾	CTG	PBF	ILA	MBV

⁽¹⁾ Será descrito o Índice de Pulsatilidade (IP) dos vasos descritos

⁽²⁾ Para as artérias uterinas será usado o IP médio.

⁽³⁾ Para a artéria umbilical será usado o IP da alça livre, se diástole presente.

Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Efeitos da corticoterapia antenatal no exame dopplervelocimétrico de fetos sob o risco de parto prematuro"

Pesquisador: Fernando Maia Peixoto Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59296016.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.809.035

Apresentação do Projeto:

O projeto "Efeitos da corticoterapia antenatal no exame dopplervelocimétrico de fetos sob risco de parto prematuro" é um estudo retrospectivo baseado na análise de dados clínicos oriundos da assistência (prontuários). Não havendo critério de exclusão do estudo, quanto ao diagnóstico materno. O estudo será realizado no setor de Medicina Fetal da Maternidade Perinatal, com prontuários médicos das pacientes e dos respectivos recém-natos, no período de junho de 2015 a maio de 2016.

A população alvo do estudo será de gestantes que apresentaram risco de parto prematuro e fizeram uso de corticóide antenatal entre 24 e 34 semanas de gestação, cujos critérios de exclusão são o diagnóstico de cromossomopatias ou malformação fetal; pacientes que tiveram a gestação interrompida por indicação de parto de urgência ou óbito fetal, antes da conclusão do esquema de corticoterapia; pacientes que não receberam a dosagem correta do corticóide contemplada pelos guidelines nacionais e internacionais; e prontuários com dados dos exames complementares incompletos. Todos os casos deverão ter descritos nos prontuários exames ultrassonográficos com estudo de doppler fetal e seus respectivos índices.

Endereço: RUI BARBOSA, 718

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.009.035

Objetivo da Pesquisa:

O projeto tem por objetivo geral o estudo das alterações hemodinâmicas, à luz das alterações ao doppler, de fetos submetidos a corticoterapia antenatal para amadurecimento pulmonar, sob o risco de prematuridade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos avaliados relacionam-se a quebra de sigilo e confidencialidade da identidade dos participantes, uma vez que o estudo baseia-se em análise de documentos. Informações para a racionalização da interrupção dos partos prematuramente, que produzem latrogenias, estão entre os benefícios esperados. As informações obtidas com este trabalho poderão beneficiar as gestantes participantes em relação às complicações de futuros partos possivelmente prematuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Como solicitado, o período de dados coletados sobre os exames dos prontuários foi definido entre junho de 2015 a maio de 2016. O período de coleta de dados foi definido no cronograma entre 09 de janeiro e 31 de março de 2017, caracterizando a natureza retrospectiva do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver comentários no item anterior

Recomendações:

A dispensa do TCLE é cabível quando os pacientes não estão acessíveis pela equipe de pesquisa. Caso pacientes desse estudo possam ser de alguma forma acessados (retorno ao ambulatório, telefone e endereços atualizados, etc) recomenda-se a aplicação do TCLE uma vez que a resolução 466/12(III.2g) prevê a aplicação do termo a posteriori

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_759142.pdf	24/10/2016 12:34:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP.docx	24/10/2016 12:32:59	MARIA CLAUDIA BAYÃO CARELLI	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-4491

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.009.005

Outros	ficha.docx	10/10/2016 17:45:43	MARIA CLAUDIA BAYÃO CARELLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	perinatal.pdf	23/08/2016 19:38:32	MARIA CLAUDIA BAYÃO CARELLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	diretoria.pdf	23/08/2016 19:38:18	MARIA CLAUDIA BAYÃO CARELLI	Aceito
Folha de Rosto	plataforma.pdf	28/07/2016 15:19:48	MARIA CLAUDIA BAYÃO CARELLI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Novembro de 2016

Assinado por:

Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Anexo B - Normas a serem seguidas para publicação do artigo no periódico UOG (Ultrasound in Obstetrics & Gynecology):

O texto deverá ser enviado em inglês. Todos os trabalhos deverão ter título e, preferencialmente, redigidos com espaçamento duplo e margens com 3 cm e linhas contínuas numeradas.

A página do título deve conter o título completo e curto (no máximo com 20 letras), e os nomes e “afiliações” de todos os autores. Fornecer ainda o endereço completo, incluindo e-mail, telefone e fax do autor.

Incluir de cinco a oito palavras-chaves que descrevam o estudo para indexação.

Até três referências podem ser incluídas por consideração aos Editores.

Forneça um resumo conciso que consiga resumir todo o trabalho, não somente as conclusões e sem as referências do resto do estudo. Não deve conter citação a outros trabalhos publicados. Ele deve ser estruturado (dividido em seções que contenham informações apropriadas seguindo os seguintes títulos: objetivos, métodos, resultados e conclusões).

Os trabalhos originais devem ser estruturados em seções: Título, resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e referências. A introdução não deverá conter mais do que 350 palavras e a discussão não deve exceder 1000 palavras.