ALEXANDRE MASSAO NOZAKI

**Efeitos da corticoterapia sobre a hemodinâmica
fetoplacentária e fetal em casos de diástole zero
nas artérias umbilicais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nozaki, Alexandre Massao

Efeitos da corticoterapia sobre a hemodinâmica fetoplacentária e fetal em casos de diástole zero nas artérias umbilicais / Alexandre Massao Nozaki. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Ultrasonografia Doppler 2.Arterias umbilicais 3.Diástole
4.Betametasona 5.Corticosteróides 6.Maturidade dos órgãos fetais

USP/FM/SBD-284/07

Todo homem, por natureza, quer saber.

Aristóteles

DEDICATÓRIA

À querida mãe, **Sizuco**, que possibilitou alcançar meus objetivos, pelo que terá minha eterna gratidão.

A meu irmão, **Daniel**, por sua amizade, compreensão e incentivo.

_____ AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco,
pela oportunidade profissional bem como pelos
valiosos ensinamentos e incentivo constante ao
meu aprimoramento científico.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e confiança.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pelo incentivo e apoio constantes.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, **Prof. Dr. Victor Bunducki**, **Dr. Sílvio Martinelli** e **Dr. Rodrigo Ruano**, pelas excelentes contribuições à realização deste trabalho.

Ao **Dr. Altamiro Ribeiro Dias Jr.**, pela amizade e incentivo na pós-graduação.

À **Dra. Milena Almeida Prado Ninno**, pelo prazeroso convívio e companheirismo.

À **Dra. Luciana C. Longo e Pereira** e à **Dra. Sâmia K. de Albuquerque Alves**, pelo auxílio e apoio durante todo o processo de feitura desta dissertação.

Aos colegas pós-graduandos, pela amizade e convívio.

A todos os assistentes e residentes da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, que contribuíram de forma direta ou indireta para este estudo.

À equipe de enfermagem da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela colaboração e disponibilidade.

À **Sra. Inês Muras Fuertes Jazra**, secretária da Pós-graduação, por sua competência e sinceridade.

Aos funcionários: **Allan Garcia, Amadeu Santos, Fátima Batista, Marina Silva, Márcia Batista, Soraia Silva, Willian Torres**, pela colaboração e ajuda em todos os momentos.

Sra. Creusa R. Dal Bó, pelo auxílio estatístico.

À **Profª Maria Nilce Pereira**, por sua efetiva contribuição na revisão final deste texto.

Às pacientes que contribuíram para realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO	01
2.	PROPOSIÇÃO	09
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4.	CASUÍSTICA E MÉTODO	23
5.	RESULTADOS.....	40
6.	DISCUSSÃO.....	46
7.	CONCLUSÕES.....	58
8.	ANEXOS	60
9.	REFERÊNCIAS	67

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	artéria cerebral média
AU	artéria(s) umbilical(ais)
BE	excesso de bases
CRH	hormônio liberador de corticotropina
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DP	desvio(s) - padrão
DR	diástole reversa nas artérias umbilicais
DV	ducto venoso
DZ	diástole zero nas artérias umbilicais
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	hipertensão intracraniana
IG	idade gestacional
ILA	índice de líquido amniótico
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
IPV	índice de pulsatilidade para veias
MPO	mau passado obstétrico
PBF	perfil biofísico fetal
RCF	restrição de crescimento fetal
RN	recém-nascido (s)
SDR	síndrome do desconforto respiratório
TPP	trabalho de parto prematuro
VCI	veia cava inferior
USG	ultra-sonografia

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 -	Diástole zero no sonograma da artéria umbilical.....	29
Figura 2 -	Sonograma da artéria cerebral média	30
Figura 3 -	Sonograma do ducto venoso.....	31
Gráfico 1 -	Distribuição das 22 gestantes, segundo a intercorrência médica associada à gestação estudada - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	34
Gráfico 2 -	Distribuição das causas para utilização de corticóide e posterior resolução da gestação - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006.....	35
Gráfico 3 -	Distribuição dos 22 casos segundo a IG no momento do parto- HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	36
Gráfico 4 -	Distribuição dos 22 RN segundo o peso no nascimento - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	37
Gráfico 5 -	Distribuição dos RN segundo a classificação dos índices de apgar de 1º, 5º e 10º minutos inferiores a 7 ou de 7 a 10 - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	38
Gráfico 6 -	Distribuição dos 20 casos de acordo com os valores do pH no nascimento - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	39
Gráfico 7 -	Distribuição dos casos em relação ao fluxo diastólico final na dopplervelocimetria de artérias umbilicais, 24 horas após utilização da betametasona - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006.....	42
Gráfico 8 -	Médias do IP das artérias umbilicais nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	43
Gráfico 9 -	Médias do IP da ACM nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	44
Gráfico 10 -	Médias do IPV do DV nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006	45

Nozaki AM. *Efeitos da corticoterapia sobre a hemodinâmica fetoplacentária e fetal em casos de insuficiência placentária grave* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 79 p.

Objetivo: Avaliar o comportamento da dopplervelocimetria de artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso após utilização de corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal em casos de diástole zero à dopplervelocimetria das artérias umbilicais. **Métodos:** Analisaram-se de forma prospectiva 22 gestações com diagnóstico de diástole zero à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, no período de maio de 2004 a fevereiro de 2006. Foram incluídas gestações únicas com fetos sem malformações, idade gestacional de 26 a 34 semanas e com indicação para utilização de corticóide antenatal para maturação pulmonar fetal (betametasona - 12mg/dia por dois dias) e posterior resolução da gestação. Para uso do referido medicamento foi necessária a presença de ao menos uma das seguintes condições: valores do ducto venoso (índice de pulsatilidade para veias - IPV) de 1 a 1,5 ou oligoâmnio (índice de líquido amniótico inferior a 5,0 cm). Foram analisados os índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso antes da primeira dose do corticóide (D0), 24 horas (D1) e 48 horas (D2) após a primeira dose de betametasona. Para análise estatística foi utilizado o teste de análise de variância com medidas repetidas e adotado nível de significância de 5%. **Resultados:** Em todos os casos realizaram-se cesarianas em intervalo de 24 a 36 horas após a segunda dose de corticóide. A média de idade gestacional no parto foi de 29,09 ($\pm 1,94$) semanas e de peso no nascimento de 800,90 ($\pm 246,49$) gramas. Em 19 (86,3%) casos verificou-se diminuição dos valores do índice de pulsatilidade no sonograma das artérias umbilicais, sendo que em 15 (68,1%) houve retorno do fluxo diastólico final. A média dos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais no D0 foi 2,91 ($\pm 0,59$); no D1: 2,16 ($\pm 0,63$) e no D2: 2,54 ($\pm 0,74$), com diferença significativa do D0 para D1 ($p < 0,001$). Não houve modificações significativas na dopplervelocimetria da artéria cerebral média nas 48 horas subseqüentes ao uso de corticóide ($p = 0,686$). Na dopplervelocimetria do ducto venoso notou-se diminuição dos valores do índice de pulsatilidade para veias, com as seguintes médias: D0: 1,02 ($\pm 0,26$), D1: 0,71 ($\pm 0,16$), D2: 0,69 ($\pm 0,13$). Nota-se diminuição significativa dos valores de IPV do ducto venoso à comparação do D0 com D1 ($p < 0,001$) e do D0 com D2 ($p < 0,001$). **Conclusão:** Houve diminuição significativa dos índices de pulsatilidade da artéria umbilical e de pulsatilidade para veias do ducto venoso nas primeiras 24 horas após o uso de betametasona. Os índices de pulsatilidade da artéria cerebral média não apresentaram modificações significativas nas 48 horas subseqüentes ao uso de corticóide. Verificou-se, também, ausência de modificações significativas no índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso quando comparados os valores referentes ao D1 com aqueles encontrados no D2.

Descritores: 1.Ultra-sonografia doppler 2.Arterias umbilicais 3.Diástole 4.Betametasona 5.Corticosteróides 6.Maturidade dos órgãos fetais.

Nozaki AM. *Effects of corticosteroid therapy on fetal-placental and fetal hemodynamics in cases of absent end-diastolic flow in the umbilical arteries* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 79 p.

Objective: To evaluate the Doppler velocimetry findings in the umbilical arteries, middle cerebral artery and ductus venosus after prenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation in cases of absent end-diastolic umbilical artery Doppler flow. **Methods:** Twenty-two pregnancies with a diagnosis of absent end-diastolic umbilical artery Doppler flow were analyzed prospectively between May 2004 and February 2006. Included were single pregnancies with a gestational age of 26 to 34 weeks, whose fetuses showed no malformations and which had an indication for prenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation (12 mg/day betamethasone for 2 days) and subsequent pregnancy resolution. The use of the drug was necessary when at least one of the following conditions was present: ductus venosus flow velocity (pulsatility index for veins) of 1 to 1.5 or oligohydramnios (amniotic fluid index less than 5.0 cm). The pulsatility index of the umbilical arteries, middle cerebral artery and ductus venosus was determined before (D0) and 24 h (D1) and 48 h (D2) after the first betamethasone dose. The results were analyzed statistically by repeated measures analysis of variance, with the level of significance set at 5%. **Results:** A cesarian section was performed at an interval of 24 to 36 h after the second corticosteroid dose in all cases. The mean gestational age at delivery was 29.09 weeks (± 1.94) and the mean birthweight was 800.90 g (± 246.49). A decrease in the umbilical artery pulsatility index was observed in 19 (86.3%) cases, with a return of end-diastolic flow in 15 (68.1%). The mean umbilical artery pulsatility index was 2.91 (± 0.59) at D0, 2.16 (± 0.63) at D1, and 2.54 (± 0.74) at D2, with a significant difference between D0 and D1 ($p < 0.001$). No significant changes in the Doppler velocimetry findings of the middle cerebral artery was observed over the 48 h after corticosteroid administration ($p = 0.686$). Ductus venosus Doppler velocimetry showed a decrease in the vein pulsatility index (D0: 1.02 (± 0.26), D1: 0.71 (± 0.16), D2: 0.69 (± 0.13)) ($p < 0.001$). There was a significant decrease in the vein pulsatility index of the ductus venosus between D0 and D1 ($p < 0.001$) and between D0 and D2 ($p < 0.001$). **Conclusion:** A significant decrease in the umbilical artery pulsatility index and in the vein pulsatility index of the ductus venosus was observed within the first 24 h after betamethasone administration. No significant changes in the Doppler velocimetry findings of the middle cerebral artery was observed over the 48 h after corticosteroid administration. In addition, the ductus venosus pulsatility index values remained unchanged when comparing D1 and D2.

Descriptors: 1.Doppler ultrasonography 2.Umbilical arteries 3.Diastole 4.Betamethasone 5.Adrenal cortex hormones 6.Fetal organ maturity.

A caracterização de gestações de alto risco que podem evoluir com sofrimento fetal é de extrema importância, principalmente quando estas se relacionam à insuficiência placentária. Para tanto, devem-se conhecer as doenças maternas que mais se associam a esse quadro para acompanhá-las, monitorá-las e identificar precocemente as alterações no leito vascular placentário.

Casos em que existem doenças maternas crônicas, que podem sabidamente ocasionar quadro de insuficiência placentária grave, a grande preocupação quanto à ocorrência de óbitos fetal e neonatal, bem como seqüelas a longo prazo é vivenciada tanto pelos obstetras como pelas gestantes. Sendo assim, a assistência pré-natal direciona-se muito à diminuição da morbidade e da mortalidade perinatais.

Os avanços tecnológicos, iniciados com: cardiotocografia, perfil biofísico fetal, avaliação do índice de líquido amniótico (ILA) e mais recentemente dopplervelocimetria, estão entre os métodos propedêuticos fetais que possibilitam o controle adequado da vitalidade fetal. A interpretação dos vários métodos de avaliação da vitalidade fetal disponíveis permite análise criteriosa do bem-estar fetal frente às condições intra-

uterinas adversas, em especial no que se refere à ocorrência de insuficiência placentária.

Para estudo da circulação fetoplacentária utiliza-se a dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU), que possibilita a identificação de casos de insuficiência placentária, reproduzindo de forma indireta a oferta de nutrientes e de oxigênio ao feto, situação essa que se associa ao aumento expressivo da mortalidade e morbidade neonatais (Fitzgerald e Drumm, 1977; Farine et al., 1993; Miyadahira et al., 1997; Brar e Platt, 1998). Esses casos em que se instala quadro de insuficiência placentária grave são identificados pela dopplervelocimetria das artérias umbilicais que pode apresentar ausência de fluxo na diástole denominando-a Diástole Zero (DZ) ou até mesmo fluxo reverso, constituindo a chamada diástole reversa (DR) (Mccalum et al., 1978; Rochelson et al., 1987).

Considerando-se que a DZ é, sem dúvida, um sinal de insuficiência placentária grave, alguns autores propõem que, ao se diagnosticar essa condição, a gestação deve ser interrompida, evitando-se assim o óbito fetal ou neonatal (Woo et al., 1987; Hema et al., 2000). Em contraste com essa observação, outros autores referem que a ocorrência de DZ deve ser considerada sinal de alerta para essas gestações que merecem cuidado intensivo no que se refere ao bem-estar fetal (Schulman, 1987; Farine et al., 1993; Zugaib et al., 2000; Francisco et al., 2001). Pode-se assim considerar que a interrupção da gestação não coincide necessariamente com o

momento do diagnóstico de DZ. Observe-se que a idade gestacional do nascimento influencia muito o prognóstico neonatal, pois a prematuridade extrema é importante causa de mortalidade e morbidade de longa duração. Existem estudos nos quais se notou considerável intervalo de tempo entre o diagnóstico de DZ e o momento de resolução da gestação. Kurkinen-Raty et al. (1997) descrevem média de sete dias em estudo de 83 casos, Müller et al. (2002) citam média de 14,4 dias no seguimento de 35 casos, Edwards et al. (2003) referem um intervalo médio de sete dias até o momento do parto e Francisco et al. (2005) acompanham 85 casos e encontram média de 8,4 dias entre a diástole zero e o parto.

Essa conduta conservadora permite verificar que gestações com DZ são passíveis de seguimento por períodos que variam de poucos dias a nove semanas, levando à redução da prematuridade iatrogênica e de suas complicações (Pillai e James, 1991; Sivan et al., 1995; Yamamoto et al., 2000). Assim, observada a existência de insuficiência placentária grave, o acompanhamento dessas gestações deve utilizar testes de vitalidade fetal, como cardiotocografia, perfil biofísico fetal (PBF), avaliação do índice de líquido amniótico e estudo do perfil hemodinâmico fetal (artéria cerebral média (ACM) e ducto venoso (DV)). Resultados normais destes testes asseguram boa vitalidade fetal e permitem a continuidade da gestação. Por outro lado, frente a resultados anormais, deve-se monitorizar a seqüência hemodinâmica de resposta à hipoxia e às alterações biofísicas fetais,

indicando-se a resolução da gestação quando forem diagnosticados os sinais de sofrimento fetal.

Destaca-se ainda, que a interrupção dessas gestações deve ocorrer quando os riscos decorrentes da hipoxia intra-útero tornarem-se maiores do que aqueles impostos pela prematuridade, particularmente entre 26 e 32 semanas de idade gestacional (Müller et al., 2002; Figueiras et al., 2003; Baschat, 2004; Billardo et al., 2004). A avaliação dos métodos de vitalidade fetal tem por objetivo a predição do sofrimento fetal cujo padrão ouro para sua confirmação é a identificação de acidose no sangue da artéria umbilical. Assim, de forma não invasiva, tem-se utilizado a avaliação do pH de sangue da artéria umbilical no nascimento para inferir as condições do bem-estar fetal imediatamente antes do parto (Dijxhoorn et al., 1985; Ruth e Raivio, 1988; Blechner, 1993).

Analizando-se os testes de vitalidade fetal e a ocorrência de acidose no nascimento em casos de diástole zero e diástole reversa nas artérias umbilicais, tem-se observado que a dopplervelocimetria do ducto venoso (DV) associa-se significativamente com o estado ácido básico fetal, fornecendo informação sobre a oxigenação do feto e até mesmo predizendo a acidose metabólica no nascimento (Andrade et al., 2002; Ferrazzi et al., 2002; Muller et al., 2003; Baschat et al., 2004; Francisco et al., 2006).

Atualmente, vários autores propõem a utilização da dopplervelocimetria venosa, especialmente do fluxo do ducto venoso, na escolha do momento ideal para resolução dessas gestações, por ela mostrar adequadamente a resposta circulatória fetal à restrição de oxigênio e identificar de forma eficaz os fetos com alto risco de resultados adversos (Yaman et al., 1997; Hofstaetter et al., 2002; Muller et al., 2003; Baschat et al., 2003; Bilardo et al., 2004). Estudo realizado no HCFMUSP, também confirma os resultados da literatura médica pertinente e conclui que o índice de pulsatilidade para veias (IPV) no ducto venoso pode predizer valores de pH no nascimento em gestações com DZ ou DR e mostrar sua aplicabilidade prática, auxiliando na escolha do melhor momento para interrupção dessas gestações (Francisco, 1998; Francisco et al., 2006).

A vigilância contínua da vitalidade fetal nos casos de DZ tem permitido melhores resultados perinatais, principalmente às custas de redução das taxas de óbito intra-uterino, porém ainda continuam elevadas a morbidade e mortalidade neonatais, com grande influência da prematuridade e suas conseqüências.

A partir da introdução do uso da corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal, em 1972, na tentativa de reduzir as complicações da prematuridade, a administração de corticosteróides antes do parto tem sido preconizada com freqüência (Liggins e Howie, 1972; Roberts e Dalziel, 2007). Com a ampla utilização da corticoterapia antenatal, além de a

maturação pulmonar, outros benefícios puderam ser comprovados, como a redução do óbito neonatal, da hemorragia intracraniana e da enterocolite necrosante.

A corticoterapia antenatal, que traz consigo a possibilidade de reduzir as conseqüências da prematuridade em gestações de alto risco que atingiram o limite da segurança que pode ser conferido pela utilização dos testes de vitalidade fetal, surge como alento frente à impossibilidade de se tratar a insuficiência placentária. Passa-se então a preconizar o uso da corticoterapia antenatal para gestações de fetos com prematuridade extrema e restrição de crescimento fetal (RCF), não obstante as ressalvas quanto à necessidade de mais estudos sobre o seu efeito nos agravos hipóxico-isquêmicos, na função da supra-renal e na hemodinâmica fetal e do recém-nascido (ACOG Committee Opinion, 1994; NHI Consensus Statement, 1995; NHI Consensus Statement, 2001).

Considerando a importância da dopplervelocimetria de artérias umbilicais e da avaliação do perfil hemodinâmico fetal em casos de insuficiência placentária grave, vários estudos têm proposto que esses exames continuem sendo utilizados para monitorar o bem-estar fetal também durante e após o ciclo de corticóide antenatal. Assim alguns estudos surgem analisando principalmente os efeitos desse medicamento no fluxo sanguíneo das artérias umbilicais (Cohlen et al., 1996; Senat e Ville, 2000; Wijnberger et al., 2004).

Observou-se em fetos saudáveis que não há modificações significativas no resultado da dopplervelocimetria de artérias umbilicais e mesmo de artérias cerebrais com o uso de corticóide (Cohlen et al., 1996; Rotmensch et al., 1999; Deren et al., 2001).

Por outro lado, o efeito da corticoterapia nos resultados de estudos de artérias umbilicais em gestações que apresentam diástole zero tem sido controverso; alguns autores referem melhora do fluxo diastólico nas artérias umbilicais e outros citam ausência de modificações (Wallace e Baker, 1999; Edwards et al., 2002; Simchen et al., 2004). Em relação à artéria cerebral média e DV os estudos são ainda mais escassos, com casuísticas pequenas e resultados conflitantes (Edwards et al., 2003; Kahler et al., 2004).

Considerando as controvérsias existentes na literatura médica e a existência de poucos estudos que avaliaram os efeitos da corticoterapia antenatal com betametasona, principalmente na circulação venosa fetal, em gestações com insuficiência placentária grave, propuzemo-nos realizar este estudo, que tem por objetivo avaliar o efeito do uso deste glicocorticóide na dopplervelocimetria das artérias umbilicais (AU), artéria cerebral média (ACM) e do ducto venoso (DV).

O presente estudo pretende, em gestações com diástole zero a dopplervelocimetria das artérias umbilicais e que utilizaram corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal, avaliar os efeitos desta terapêutica:

1. Na circulação fetoplacentária: artérias umbilicais;
2. No perfil hemodinâmico fetal: artéria cerebral média e ducto venoso.

Os efeitos da corticoterapia antenatal com betametasona na dopplervelocimetria fetoplacentária e fetal têm sido estudados em dois grupos distintos de pacientes, a saber:

1. Gestações de alto risco com dopplervelocimetria de artérias umbilicais normal.
2. Gestações de alto risco com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais.

Considerando que o comportamento da dopplervelocimetria nessas situações é totalmente distinto, a revisão da literatura ora apresentada segue os resultados da classificação da dopplervelocimetria de artérias umbilicais.

3.1. Dopplervelocimetria de artérias umbilicais normal

Cohlen et al. (1996) avaliam o comportamento da dopplervelocimetria em gestantes de alto risco de parto prematuro, após a utilização de betametasona intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias seguidos. Casos com dopplervelocimetria de artérias umbilicais anormais e com centralização da circulação fetal foram excluídos desse estudo. A

população foi composta por 15 gestantes com média de idade gestacional (IG) de 28 semanas. A avaliação da dopplervelocimetria foi realizada no momento antes do corticóide denominado D0, 24 horas (D2) e 72 horas (D4) após a última dose. Não foram verificadas alterações na dopplervelocimetria avaliada pelo índice de pulsatilidade (IP) dos vasos estudados: artérias uterinas, umbilicais, aorta descendente, artéria renal e artéria cerebral média. Os autores afirmam que as alterações biofísicas (diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, dos movimentos corpóreos e respiratórios fetais) verificadas após utilização do corticóide não são ocasionadas por hipoxemia fetal.

Rotmensch et al. (1999) analisam 31 gestantes com risco de prematuridade definido por trabalho de parto prematuro em 23 gestantes; doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) em cinco, e sangramento de terceiro trimestre em três. A idade gestacional variava de 27 a 32 semanas. As pacientes receberam betametasona intramuscular para maturação pulmonar fetal na dose de 12 mg ao dia, por dois dias seguidos. Os autores avaliam o perfil biofísico fetal e a dopplervelocimetria desses casos antes da utilização do corticóide, 48 e 96 horas após a primeira dose do medicamento. Verificam alterações significativas no número e na duração dos episódios de movimentos respiratórios. Na avaliação de 48 horas após a utilização do corticóide, 14/31 fetos tiveram resultado de perfil biofísico fetal igual a 6 e quatro resultados iguais a 4. Na avaliação realizada 96 horas após o corticóide ter sido administrado, todos os parâmetros retornaram aos

valores verificados antes de sua utilização. Não foram observadas alterações nos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais e cerebral média nas avaliações realizadas 48 e 96 horas após a medicação.

O efeito da betametasona e da dexametasona nas circulações fetal e placentária foi avaliado por Senat e Ville (2000) em 40 fetos com restrição de crescimento definida por peso inferior ao percentil 10 da curva de normalidade. Todas as gestantes com diagnóstico de centralização da circulação fetal foram excluídas do estudo. Foram utilizados ciclos únicos de betametasona intramuscular na dose de 12 mg ao dia, por dois dias seguidos em 25 casos (23 de RCF e dois de pré-eclâmpsia). Os fetos apresentavam idade gestacional inferior a 34 semanas e o resultado da dopplervelocimetria foi normal. Os demais casos receberam dexametasona. Os autores não verificam diferenças significativas entre os dois grupos. Ao detalhamento do grupo que utilizou betametasona observam que a IG variou de 26 a 32 semanas, os partos ocorreram numa média de 20 dias após a primeira aplicação do medicamento e a dopplervelocimetria das artérias umbilicais, artéria cerebral média e artéria aorta descendente, todas avaliadas pelo IP, não apresentam modificações significativas, quando comparados os momentos antes da utilização do corticóide, 24 horas, 48 horas, quatro e sete dias após a utilização deste medicamento.

Deren et al. (2001) acompanham 35 gestantes com idade gestacional entre 28 e 34 semanas, com fetos saudáveis, que receberam betametasona

intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias seguidos e avaliam os efeitos do corticóide na dopplervelocimetria e PBF nos momentos antes da utilização do corticóide, 24 ,48, 72, 96 e 120 horas após a aplicação da primeira dose do medicamento. Verificam redução transitória nos valores do PBF e nenhuma alteração nos índices da dopplervelocimetria das artérias umbilicais e da artéria cerebral média.

Wijnberger et al. (2004) avaliam 55 gestantes com RCF, definida por meio de valores da circunferência abdominal inferiores ao percentil 5 e que apresentavam dopplervelocimetria dentro dos valores da normalidade. A idade gestacional variava de 24 a 34 semanas e as gestantes eram provenientes de dois centros europeus (Holanda e Alemanha). Os diagnósticos de pré-eclâmpsia e/ou síndrome HELLP ocorreram em 30 das 55 pacientes. As gestantes receberam betametasona intramuscular na dose de 12 mg ao dia, por dois dias seguidos e foram avaliadas pela dopplervelocimetria antes de usar o medicamento (D0) e por até nove dias após sua utilização. Os autores constataam que o uso da betametasona não afeta os padrões da dopplervelocimetria de artérias umbilicais (índice de pulsatilidade) até o nono dia após a aplicação do corticóide. Em relação à dopplervelocimetria da ACM observam apenas uma gradual diminuição de seu IP, do quinto até o nono dia após o uso do corticóide ($p<0,001$), diferença significativa quando comparada à avaliação anterior à utilização do medicamento. Houve um aumento gradativo do IPV do DV principalmente no sétimo ($p=0,08$) e oitavo ($p<0,001$) dias após o uso de betametasona,

quando comparados ao D0. Não obstante estas pequenas variações, os autores concluem que a betametasona não afeta os padrões de dopplervelocimetria da AU, ACM e DV em casos de RCF.

Em sua avaliação, Kahler et al. (2004) verificam a influência da administração de betametasona intravenosa para maturação pulmonar fetal na dose de 8mg ao dia, em duas doses com intervalo de 24 horas, nos fluxos sanguíneos arterial (AU, ACM), venoso (DV, veia cava inferior (VCI) e veia hepática direita, intracardíaco e nas artérias uterinas. Acompanham 27 gestantes com risco de prematuridade sem qualquer outra doença associada e que apresentassem todos os seguimentos da dopplervelocimetria normais. Estudam a dopplervelocimetria antes da primeira dose, 30 minutos, 8, 24, 48 e 72 horas após a segunda dose do corticóide. Observam que a média do índice de resistência (IR) das AU foi de 0,63 antes do corticóide, com queda significativa verificada na avaliação realizada 30 minutos após a segunda dose de betametasona, apresentando média de IR de 0,60 ($p=0,024$). Vinte e quatro horas após a administração de betametasona, houve retorno aos valores pré-corticóide. Não observam alterações significativas no IR da ACM e artérias uterinas. Para o fluxo venoso, a média do índice de pico de velocidade para veias não mostrou mudanças significativas após a administração de betametasona, quando comparada ao valor antes da primeira dose. No estudo intracardíaco, a velocidade sistólica do ducto arterioso aumenta significativamente ($p=0,009$) nos 30 minutos que sucedem à segunda dose do medicamento. Concluem os autores que a betametasona

causa mudanças breves no fluxo sanguíneo fetal que acaba por retornar às condições pré-corticóide.

Há na literatura trabalho realizado por Urban et al. (2005) fazendo a comparação dos efeitos da corticoterapia antenatal na dopplervelocimetria de artérias umbilicais e artéria cerebral média. Utilizam betametasona intramuscular na dose de 12 mg ao dia, por dois dias seguidos em 33 gestações com risco de parto prematuro e idade gestacional inferior a 34 semanas. A dopplervelocimetria de todos os casos encontrava-se dentro dos limites da normalidade, de acordo com a curva de normalidade de Arduini e Rizzo (1990). A média da idade gestacional foi de $31,4 \pm 0,5$ semanas e o peso ao nascimento foi de 3035 ± 153 gramas. Não observam alterações significativas na dopplervelocimetria dos vasos estudados 24 e 72 horas após a primeira dose do corticóide, quando comparadas ao período pré-corticóide.

3.2. Diástole Zero ou Reversa nas artérias umbilicais

No estudo realizado por Wallace e Baker (1999), são analisadas 25 gestantes, com DZ de AU e avaliadas pela dopplervelocimetria antes e após o uso de betametasona intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias seguidos. Nas primeiras 24 horas após o uso do medicamento, constata-se a presença de fluxo diastólico final nas artérias umbilicais em 19/25 (68%)

casos. A média da idade gestacional foi de 27 semanas e a duração média desse efeito foi de três dias (com variação de dois a sete dias). Em 12 casos houve retorno da DZ antes da realização da interrupção da gestação. Nos sete restantes o parto ocorreu antes da recorrência da DZ. Os partos foram indicados por deterioração da vitalidade fetal. Os autores inferem que com o uso do corticóide em gestações com DZ ocorre um decréscimo da resistência vascular placentária possivelmente induzida pelo aumento da secreção de hormônio liberador de corticotropina (CRH) placentário.

Du Plessis et al. (2001) avaliam seis pacientes com diástole reversa de artérias umbilicais, com idade gestacional variando de 27 a 30 semanas e que receberam corticóide antenatal para maturação pulmonar fetal. Utilizam a betametasona intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias seguidos. Os autores têm por objetivo realizar o parto 48 horas após a primeira aplicação do corticóide, excetuando aqueles casos que apresentassem alteração da vitalidade fetal e, portanto, que necessitassem de resolução precoce. A média da idade gestacional era de 29 semanas e foi possível aguardar até 33 horas com essa conduta conservadora. A média de peso foi de 977 gramas. Nenhum caso de óbito fetal foi constatado e houve apenas um óbito neonatal. Neste trabalho, os resultados quanto ao comportamento da dopplervelocimetria não são descritos, porém os autores sugerem que mesmo em casos de diástole reversa podem-se conseguir benefícios fetais ao se postergar o parto por 24 a 48 horas, visando à utilização de corticóide antenatal. Salientam ainda a importância do

seguimento rigoroso da vitalidade fetal e da antecipação do parto em casos de diagnóstico de sofrimento fetal.

Num estudo prospectivo, Edwards et al. (2002) avaliam 12 gestantes com ausência de fluxo diastólico final nas artérias umbilicais, objetivando determinar a duração dos efeitos do uso do corticóide. Utilizam betametasona intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias seguidos. Avaliam AU, ACM, Artéria renal, Artéria aorta e DV antes e após o uso da betametasona (4, 8, 12 e 24 horas após a primeira dose). Observam retorno de fluxo diastólico nas artérias umbilicais nas primeiras 24 horas em todos os casos ($p < 0,00001$), além de decréscimo dos valores de IP da artéria aorta ($p < 0,046$) e da ACM ($p < 0,02$). Não houve modificações no IP da artéria renal. Para o comportamento venoso também não ocorrem modificações significativas no IPV do DV. A média da idade gestacional foi de 28,5 semanas, todos os casos apresentavam-se com percentil inferior a 10 da curva de normalidade utilizada e a média do peso ao nascimento foi de 813 gramas.

Edwards et al. (2003) realizam estudo prospectivo de 30 gestações únicas, com diagnóstico de DZ e associam com um estudo retrospectivo anterior publicado por Wallace e Baker (1999), totalizando 55 casos. Quarenta pacientes tinham diagnóstico de hipertensão arterial e 11 de RCF. Relatam que houve retorno do fluxo diastólico final em artérias umbilicais em 39/55 (71%) dos casos e duração média desse efeito de três dias, com

variação de um a dez dias. Notam que estes valores são semelhantes aos obtidos em estudo anterior. A média da idade gestacional era de 27 semanas, e do peso ao nascimento de 814 g e 992 g nos grupos prospectivo e retrospectivo respectivamente. Ocorreram duas perdas fetais entre 24 e 26 semanas e em 52 gestantes o parto foi indicado por anormalidades no PBF. Paralelamente àquelas com DZ, os autores também acompanham cinco gestantes com fluxo normal de artéria umbilical, que receberam betametasona nas mesmas condições anteriormente citadas e não verificam mudanças significativas no IR das artérias umbilicais avaliadas antes do uso do medicamento, 12 e 24 horas após sua administração.

Os efeitos do corticóide na dopplervelocimetria em casos de DZ e DR das artérias umbilicais foram avaliados por Muller et al. (2003). Vinte gestantes foram estudadas retrospectivamente, adotando os seguintes critérios: utilização de corticóide e avaliação da dopplervelocimetria pré-corticóide, 24 e 48 horas após a primeira dose. O estudo foi composto por três casos que utilizaram betametasona e 17 que utilizaram dexametasona. Houve conversão da DR em DZ em dois casos e em sete, aumento do fluxo diastólico final que se tornou positivo. Não verificam alterações significativas nos índices de pulsatilidade dos três vasos estudados (AU, ACM e DV), exceto por uma leve diminuição nos índices de pulsatilidade da ACM naqueles casos com melhora de fluxo nas AU. As médias do IP destas artérias foram 2,67 e 2,33 antes e após o uso do corticóide ($p < 0,074$). Para a

ACM, 1,51 e 1,33, respectivamente ($p < 0,036$). O DV apresentou valores de IPV de 0,87 e 0,89 antes e após a utilização de betametasona ($p < 0,78$).

O estudo de Simchen et al. (2004) avalia 19 casos de diástole zero nas artérias umbilicais e de RCF (definido por peso fetal inferior ao percentil 10 da curva de normalidade e volume de líquido amniótico diminuído). A idade gestacional variava de 24 a 34 semanas. Os casos foram comparados ao grupo controle constituído de seis pacientes. Os autores utilizam betametasona intramuscular na dose de 12mg ao dia, por dois dias consecutivos e analisam a dopplervelocimetria das AU, ACM e veia umbilical antes do corticóide, 24, 48 e 72 horas após a administração do medicamento. Quanto às alterações da dopplervelocimetria, os autores subdividem os casos em dois grupos: o primeiro com fluxo diastólico transitório, isto é, com fluxo diastólico positivo após o corticóide e retorno aos níveis anteriores ao medicamento, e o outro com DZ persistente. Em dez fetos houve retorno do fluxo diastólico nas 24 horas após o corticóide; efeito esse com duração de até 72 horas. Nos nove fetos restantes não houve reaparecimento do fluxo diastólico, nem modificações significativas nos valores de IP e velocidade sistólica de artérias umbilicais. Para a ACM, os valores do IP foram menores no grupo de DZ, quando comparados ao grupo controle. No compartimento venoso, foi avaliada a veia umbilical e não houve alterações significativas quando comparadas ao grupo controle. O grupo com fluxo transitório manteve a mesma velocidade de fluxo que o grupo controle, enquanto o grupo com DZ persistente aumentou 44% a sua

velocidade. As indicações para o parto foram o sofrimento fetal agudo em dez casos e pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP em cinco.

Os trabalhos aqui apresentados demonstram resultados diversos e deixam clara a necessidade de se realizar estudo que inclua apenas gestações com diástole zero nas quais sejam avaliados os compartimentos fetoplacentário e fetal.

4.1. Casuística

No período de maio de 2004 a fevereiro de 2006, foi realizado estudo prospectivo e longitudinal, envolvendo gestações com DZ à dopplervelocimetria das artérias umbilicais. Esta pesquisa foi desenvolvida no Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.1.1. Seleção das pacientes

4.1.1.1. Critérios de inclusão

- DZ à dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
- Idade gestacional de 26 a 34 semanas;
- Gestação única;
- Ausência de doenças maternas responsáveis por infecções congênitas;
- Ultra-sonografia (USG) morfológica normal;
- Indicação de corticóide antenatal para maturação pulmonar fetal;
- Concordância, por escrito, com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP.

A Idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação, quando concordante com a ultra-sonografia realizada até a vigésima semana; em caso de discordância entre estas ou data da última menstruação indeterminada, a IG foi estimada por dois exames ultra-sonográficos executados até 20 semanas de gestação.

4.1.1.2. Critérios de exclusão

- Trabalho de parto;
- Impossibilidade de realização da dopplervelocimetria nos momentos preestabelecidos, ora citados;
- Anormalidades anatômicas ou cromossômicas do feto e/ou AU única detectadas pela ultra-sonografia ou por avaliações neonatais.

4.2. Método

4.2.1. Processo de coleta de dados e acompanhamento das gestantes

As gestantes com alto risco de insuficiência placentária foram encaminhadas pelas Unidades de atendimento Pré-Natal para avaliação da vitalidade fetal, como é rotina na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Em caso de observação de DZ na dopplervelocimetria das AU, bem como de todos os critérios necessários para a inclusão da paciente no presente estudo, procedeu-se à sua internação hospitalar, seguindo a rotina do Serviço relativa à conduta em casos de DZ, programando-se mantê-la internada até o parto (Zugaib, 2000).

No dia da internação, entrevistou-se a paciente para caracterizá-la quanto à idade, a doenças diagnosticadas antes da gestação e a intercorrências médicas na gravidez vigente. Iniciou-se também a avaliação do bem-estar fetal por meio dos testes específicos, de acordo com a IG.

As avaliações placentária e fetal consistiram de análise da dopplervelocimetria arterial (artérias umbilicais e artéria cerebral média) e dopplervelocimetria venosa (ducto venoso) realizada em intervalo máximo de 24 horas em todos os casos.

Foram também realizados diariamente os seguintes exames de vitalidade fetal: cardiotocografia, perfil biofísico fetal e índice de líquido amniótico.

Cada paciente foi assim acompanhada até que se configurasse motivo para a utilização do corticóide antenatal para maturação pulmonar fetal e posterior resolução da gestação. Para a indicação do uso de

corticóide, considerou-se necessária a presença de ao menos uma das seguintes indicações:

- IPV do DV com valores de 1 a 1,5 (Francisco et al., 2006);
- Oligoâmnio (definido por índice de líquido amniótico inferior a 5,0 cm).

A avaliação por meio da Dopplervelocimetria foi realizada em três momentos:

- D0: anteriormente à primeira dose do corticóide ;
- D1: 24 horas após a primeira dose do corticóide;
- D2: 48 horas após a primeira dose do corticóide;

Em todas as pacientes foram realizadas cesarianas no período 24 a 36 horas após a segunda dose de corticóide e acompanhados os resultados neonatais imediatos, tais como: IG ao nascimento, peso do recém-nascido (RN), Apgar de primeiro, quinto e décimo minutos (Apgar, 1953), pH e *base excess* (BE) – excesso de bases na AU.

4.2.2. Corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal

O medicamento utilizado para maturação pulmonar fetal foi a betametasona. Utilizou-se ciclo único completo, na dose de 12mg ao dia, pela via intramuscular, administrada em dois dias consecutivos, a intervalos de 24 horas, totalizando duas doses (Liggins e Howie, 1972).

4.2.3. Avaliação da vitalidade fetal

Todos os exames para avaliar a vitalidade fetal foram executados no Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo médico pesquisador, por sua orientadora ou pelo chefe do setor. A paciente foi sempre acomodada em posição semi-Fowler, objetivando evitar a hipotensão postural.

O estudo da circulação fetoplacentária e do perfil hemodinâmico fetal (circulações arterial e venosa fetal) empregou aparelho de ultra-sonografia que dispunha de dispositivo Doppler (com mapeamento colorido do fluxo sanguíneo) e de transdutor convexo de 3,5 MHz da marca PHILIPS, modelos HDI-3000 e Envisor e da marca Toshiba modelo ECOCCE. Fixou-se o denominado filtro de janela no valor de 50 Hz.

Verificadas as ausências de movimentações corpórea e respiratória fetais pelas imagens em tempo real para assegurar a obtenção de sonograma adequado, acionou-se o mapeamento em cores do fluxo sanguíneo. Obteve-se, assim, identificação precisa dos vasos a serem estudados, que foram avaliados, utilizando-se o dispositivo Doppler, com o necessário ajuste do volume de amostra para cada vaso.

O sonograma foi considerado adequado quando exibiu pelo menos três ondas de velocidade de fluxo consecutivas semelhantes. A interpretação

dos sonogramas da AU e da ACM foi efetuada pelo IP, descrito por Gosling, King (1975). Para avaliação do sonograma do DV foi escolhido o IPV descrito por Hecher et al. (1994).

▪ Dopplervelocimetria das artérias umbilicais

O estudo de ambas as AU foi sempre realizado em região que distasse de 3 a 5 cm da inserção do cordão umbilical na placenta (Mehalek et al., 1989; Abramowicz et al., 1989). Para a validação do diagnóstico de fluxo diastólico ausente foi necessário confirmá-lo em pelo menos três sonogramas das AU. A seguir, foi realizada a mensuração do IP nestas artérias. Para o cálculo do IP foi realizado traçado, contornando toda a onda e envolvendo todo o ciclo cardíaco (Figura 1). Para sua avaliação utilizou-se o IP, que foi classificado como anormal quando seu valor, comparado à curva de normalidade das AU em gestantes normais (Arduini e Rizzo, 1990), situou-se superior ao do 95º percentil para a IG considerada.

FIGURA 1 - Diástole zero no sonograma da artéria umbilical

- **Dopplervelocimetria da artéria cerebral média**

Na ultra-sonografia em tempo real, observou-se o corte transverso do pólo cefálico, no nível dos tálamos e, inclinando-se caudalmente o transdutor, foi possível a visualização da ACM, desde o polígono de Willis até a fissura de Silvius. O cursor foi disposto na porção média da ACM, permitindo a obtenção do sonograma característico (Figura 2). Para sua avaliação utilizou-se o IP, que foi classificado como anormal quando seu valor, comparado à curva de normalidade da ACM em gestantes normais (Arduini e Rizzo, 1990), situou-se inferior ao do 5º percentil para a IG considerada.

FIGURA 2 - Sonograma da artéria cerebral média

- **Dopplervelocimetria do ducto venoso**

No exame ultra-sonográfico em tempo real, examinou-se o corte transversal do abdome fetal, identificando-se a inserção abdominal do cordão umbilical. Após visibilização da veia umbilical, observando-se seu trajeto, localizou-se sua bifurcação em seio portal e DV. Em sua porção inicial, o mapeamento colorido do fluxo sangüíneo permitiu a observação do turbilhonamento do sangue que ocorre nessa região e que se traduz em mistura de cores. O sonograma, obtido na origem do DV, foi analisado por meio do IPV, descrito por Hecher et al., 1994 (Figura 3).

FIGURA 3 - Sonograma do ducto venoso

4.2.4. Resultados neonatais

No momento do parto, além de os resultados neonatais descritos anteriormente, foi ainda obtida amostra de sangue da artéria umbilical para avaliação do pH e BE.

4.2.4.1. Análise da amostra de sangue da artéria umbilical

Imediatamente após a extração fetal, antes da primeira inspiração do recém-nascido, foi obtido um segmento do cordão umbilical de cerca de 15 cm de comprimento pelo seu clampeamento entre duas pinças. A amostra de sangue da AU (mínimo de 1 ml de sangue) foi coletada em seringa previamente heparinizada e imediatamente arrolhada para impedir contato com o meio ambiente. O material foi encaminhado de imediato para leitura em aparelho de gasometria da marca CORNING, modelo 178pH/Blood Gas Analyzer, sendo utilizados para este estudo os valores do pH e BE.

4.2.5. Tamanho amostral

Considerando-se que o acompanhamento dos casos seria realizado em intervalos de 24 horas e constituir-se-ia de três mensurações consecutivas, a amostra calculada para realização deste estudo foi de 21 casos, para um poder do teste de 80% e nível de significância de 5% (Vonesh e Schork, 1986).

4.2.6. Análise estatística

Para a análise descritiva dos dados utilizaram-se de determinação de frequências e porcentagens para os dados qualitativos e média e desvio-padrão para os resultados quantitativos.

Os resultados da dopplervelocimetria nos diferentes momentos do estudo, constituídos por avaliações consecutivas, foram analisados pelo teste de Análise de Variância com medidas repetidas (Timm, 1975), visto que a suposição de normalidade dos dados foi confirmada.

4.2.7. Caracterização da amostra

A amostra inicial foi composta de 24 gestações de alto risco que preencheram os critérios de inclusão deste estudo, sendo que duas destas foram excluídas pela impossibilidade de realização do controle da dopplervelocimetria devido à indicação obstétrica para interrupção da gestação. Uma apresentou desacelerações tardias na cardiotocografia no D1 (não sendo possível completar o ciclo de corticóide nem realizar todos os exames de dopplervelocimetria propostos). A outra teve suspeita de hemorragia intracraniana (HIC) na ultra-sonografia, fato esse não confirmado nos exames pós-natais, compondo-se a amostra final de 22 gestantes.

A média $\pm$ desvio-padrão da idade materna foi de $29,23 \pm 6,02$ anos, com valores mínimos e máximos de 16 a 40 anos, respectivamente.

As intercorrências médicas que motivaram o encaminhamento dessas gestantes para o Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal estão demonstradas no Gráfico 1. As síndromes hipertensivas foram observadas em 17 (77,27%) casos, sendo estas a intercorrência médica mais freqüente.

GRÁFICO 1 – Distribuição das 22 gestantes, segundo a intercorrência médica associada à gestação estudada - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

As indicações para o emprego da betametasona, objetivando a maturação pulmonar fetal, com posterior interrupção da gestação programada para 24 horas após o término do ciclo completo foram: dopplervelocimetria do ducto venoso com índice de pulsatilidade variando de 1 a 1,5 em 15/22 (68,18 %) casos e oligoâmnio em 7/22 (31,82 %) casos (Gráfico 2). A média e desvio-padrão (DP) dos valores de ILA foram 3,95 e 0,78, respectivamente, sendo que nenhum caso apresentou índice de líquido amniótico inferior a 3,0 cm.

GRÁFICO 2 - Distribuição das causas para utilização de corticóide e posterior resolução da gestação - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

Em todos os casos, realizou-se operação cesariana. No momento do parto, a IG apresentou valor mínimo de 27 semanas e máximo de 34 semanas, sendo que sua média e desvio-padrão foram 29,09 semanas e 1,94 semanas, respectivamente. A distribuição dos 22 casos, segundo a IG, no momento do parto, encontra-se no gráfico 3.

GRÁFICO 3 – Distribuição dos 22 casos segundo a IG no momento do parto - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

O peso dos recém-nascidos variou de 460 g a 1.310 g, com média e desvio-padrão de 800,90 g e 246,49 g respectivamente. A distribuição do peso do RN encontra-se no gráfico 4, no qual se observa que 11 (50,0%) apresentaram peso igual ou inferior a 750 g.

GRÁFICO 4– Distribuição dos 22 RN segundo o peso no nascimento - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

Quanto ao sexo dos RN, 10 (45,45 %) eram do sexo masculino e 12 (54,55 %) do sexo feminino.

Ao primeiro minuto de vida, 13 RN apresentaram índices de Apgar menores do que 7; ao quinto minuto, quatro obtiveram esses valores e, ao décimo minuto, apenas um (Gráfico 5).

O Apgar inferior ou igual a 3 foi observado em 8 (36,36%) casos no primeiro minuto, 1 (4,54%) no quinto e nenhum no décimo minuto.

GRÁFICO 5— Distribuição dos RN segundo a classificação dos índices de Apgar de 1º, 5º e 10º minutos inferiores a 7 ou de 7 a 10 - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

A ocorrência de acidose no nascimento (pH inferior a 7,20) foi observada em 10(50%) casos, sendo que em três destes, os valores de pH foram inferiores a 7,10. Quatro RN apresentaram valores de pH de 7,10 a 7,14 e três apresentaram valores de 7,15 a 7,19 (Gráfico 6).

Vale ressaltar que em dois casos não foi possível a análise do pH do cordão umbilical devido à inadequação do material coletado (material insuficiente). Dessa forma, foram considerados somente os 20 casos que, por sua vez, apresentaram como média e desvio-padrão os seguintes resultados, respectivamente: 7,18 e 0,07.

GRÁFICO 6 – Distribuição dos 20 casos de acordo com os valores do pH no nascimento - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

A amostra final foi constituída de 22 gestações de alto risco com diástole zero de artérias umbilicais e que foram acompanhadas e analisadas de acordo com o método proposto.

A análise de artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso nos D0, D1 e D2 estão descritas como segue.

Após a utilização da betametasona em nenhum caso ocorreu piora do quadro clínico materno ou óbito fetal.

5.1. Dopplervelocimetria de artérias umbilicais

Nos 22 casos avaliados, o IP das artérias umbilicais foi classificado como anormal pela curva de Arduini e Rizzo, 1990.

Em 19 (86,3%) casos, nas primeiras 24 horas após o uso da betametasona, verificou-se diminuição dos valores do índice de pulsatilidade. Note-se que em 15 (68,1%) dos 22 casos de DZ no momento anterior à utilização da corticoterapia, houve retorno do fluxo diastólico no D1, o qual tornou-se positivo (Gráfico 7).

Em dois casos houve aumento dos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais. Em um os valores de IP modificaram-se de 1,95 (D0) para 2,86 (D1) e 3,90 no D2. No outro os valores de IP encontrados foram 2,45 no D0, 3,09 no D1 e 3,25 no D2.

Em um caso, houve aumento dos valores do IP de AU do D0 para o D1 (3,48 para 3,90) com posterior diminuição do D1 para o D2 (3,90 para 2,86).

Em nenhum dos casos acima citados antecipou-se o parto.

GRÁFICO 7– Distribuição dos casos em relação ao fluxo diastólico final na dopplervelocimetria de artérias umbilicais, 24 horas após utilização da betametasona - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

A média do índice de pulsatilidade e o desvio-padrão da artéria umbilical no momento anterior ao uso do corticóide (D0) foram de $2,91 \pm 0,59$. Nas primeiras 24 horas, o IP da artéria umbilical apresentou médias de valores inferiores àsquelas no momento pré-corticóide ($2,16 \pm 0,63$), estatisticamente significativas ($p < 0,001$), quando comparadas ao momento D0. Para as 48 horas subseqüentes (D2) não se observaram tais mudanças ($2,54 \pm 0,74$) e em alguns casos notou-se também o retorno aos níveis pré-corticóide (gráfico 8).

GRÁFICO 8– Médias do IP das artérias umbilicais nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

5.2. Dopplervelocimetria de artéria cerebral média

Na classificação da dopplervelocimetria da artéria cerebral média foi possível observar centralização da circulação fetal em todos os casos.

Não se observaram mudanças significativas no índice de pulsatilidade após o uso de betametasona nas análises de 24 e 48 horas ($p=0,686$). As médias e seus respectivos desvios-padrão foram $1,17 \pm 0,23$ (D0); $1,20 \pm 0,21$ (D1); $1,22 \pm 0,24$ (D2) (gráfico 9).

GRÁFICO 9– Médias do IP da ACM nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

5.3. Dopplervelocimetria do ducto venoso

O DV, classificado segundo a curva de Hecher et al. (1994), apresentou resultados anormais em 17 casos.

O compartimento venoso, avaliado pelo índice de pulsatilidade venoso (IPV), evidenciou comportamento semelhante em relação à artéria umbilical. A média e desvio-padrão foram de $1,02 \pm 0,26$ no momento pré-corticóide (D0) e no D1 de $0,71 \pm 0,16$, apresentando valores distintos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$). Entretanto no D2 notou-se semelhança com os valores obtidos no D1 ($0,69 \pm 0,13$). Verificou-se, assim, que não houve diferenças significativas entre os momentos D2 e D1 ($p = 0,577$), porém o D2 apresentou valores significativamente inferiores, quando comparado ao D0 ($p < 0,001$), conforme mostra o gráfico 10.

GRÁFICO 10 - Médias do IPV do DV nos momentos analisados - HCFMUSP – maio de 2004 a fevereiro de 2006

A DZ tem sido associada a altos índices de morbidade e mortalidade neonatais. Considera-se na atualidade que esses resultados neonatais adversos são consequência da exposição à hipoxemia e à prematuridade. Realizam-se estudos para determinar o melhor momento para o parto, porém devido à inexistência de tratamentos para a insuficiência placentária, não se consegue evitar o nascimento de fetos prematuros. Procuram-se formas de diminuir os riscos decorrentes da prematuridade. Nesse sentido tem grande importância a utilização antenatal de corticóide com objetivo de promover a maturação fetal.

O uso de corticóide antenatal para a prevenção da síndrome do desconforto respiratório (SDR) neonatal iniciou-se com o trabalho realizado por Liggins e Howie (1972). Desde então, muitos estudos confirmam a diminuição da incidência e da gravidade desta síndrome, bem como da redução da mortalidade neonatal, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante (Crowley, 2000; Roberts e Dalziel, 2007). Assim, o uso de corticóide antenatal tem sido amplamente indicado na prática clínica devido a seus comprovados efeitos para promoção da maturidade fetal em fetos prematuros.

Tem-se optado pela utilização de betametasona (12 mg a cada 24 horas, por dois dias) ou dexametasona (quatro doses de 6mg em intervalos de 12 horas) com intuito de promover a maturação pulmonar fetal (Ballard e Ballard, 1995). Alguns estudos justificam a escolha por betametasona quando comparada à dexametasona, pois a primeira associa-se à maior redução do risco de leucomalácia intraventricular em recém-nascidos prematuros (Baud, et al., 1999; Senat et al., 2002).

A utilização de ciclo único ou múltiplas doses de corticóide antenatal ainda é controversa e em muitos estudos não se verificam diferenças significativas quanto aos resultados de morbi-mortalidade neonatal (Guinn et al., 2001; Smrcek et al., 2005). Entretanto outros autores demonstram que a utilização de múltiplas doses de corticóide para maturação pulmonar fetal pode causar alterações, como restrição de crescimento, diminuição da circunferência cefálica em torno de 4%, o que acaba por representar uma redução de 11% no volume craniano, anormalidades neurocomportamentais e também maior risco de infecções perinatais (Crowley, 1995; Vermillion et al., 2000; Mariotti et al., 2004; Kelly e Resnik, 2005). Apesar de French et al. (1999) verificarem diminuição da circunferência cefálica em recém-nascidos que utilizaram múltiplas doses de corticóide no período antenatal não notam associação entre essas alterações e os distúrbios neurocomportamentais.

Estudos experimentais também mostram que múltiplas doses de corticóide podem causar restrição de crescimento fetal em ratos e ovelhas,

com redução proporcional das medidas corpóreas, tal como a circunferência cefálica. (Jobe et al., 1998). Já para a dose única de betametasona, esses efeitos não têm sido demonstrados, tanto em animais como em seres humanos (Crowley, 2000).

No momento atual opta-se pela utilização de apenas um ciclo para maturação pulmonar fetal em gestações com idade gestacional de 26 a 34 semanas.

O acompanhamento de casos que utilizaram corticóide para maturação pulmonar fetal possibilitou a realização de alguns estudos que avaliam o comportamento da dopplervelocimetria fetoplacentária e da circulação arterial e venosa fetal.

A maioria dos estudos analisa os efeitos da corticoterapia antenatal em gestações com alto risco de parto prematuro e com idade gestacional inferior a 34 semanas. Esses casos não apresentam quadro de insuficiência placentária, portanto exibem dopplervelocimetria dentro dos padrões da normalidade.

Cohlen et al. (1996) foram os primeiros a mostrar que os corticóides não alteram a dopplervelocimetria em fetos saudáveis, isto é, sem alterações hemodinâmicas preexistentes. Outros autores posteriormente confirmam estes achados (Rotmensch et al., 1999; Senat et al., 2000; Deren et al.,

2001; Wijnberger et al., 2004; Urban et al., 2005). Isso faz supor que em casos nos quais a placentação ocorre normalmente, a dopplervelocimetria será normal e não haverá alterações na hemodinâmica fetoplacentária e fetal.

Passa-se então a procurar população com alto risco de apresentar insuficiência placentária. A maioria dos estudos, possivelmente pela baixa incidência de DZ, inclui gestações com diagnóstico de RCF, envolvendo-as com os mais variados graus de insuficiência placentária, o que dificulta a adequada avaliação e comparação dos resultados. No presente estudo, a escolha por gestações com insuficiência placentária grave, ou seja, com diagnóstico de DZ, levou em consideração dois fatos: as altas taxas de prematuridade e a escassez de trabalhos que tivessem estudado essa população específica.

Avaliando de forma específica a dopplervelocimetria fetoplacentária e fetal, percebe-se que houve diminuição nos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais. Esse resultado foi semelhante ao descrito por Wallace e Baker (1999) e Edwards et al. (2002) e distinto do mencionado por Muller et al. (2003) e Simchen et al. (2004) que não encontraram modificações significativas nos valores do IP, apesar de descreverem retorno do fluxo diástolico final em vários casos.

A avaliação da presença ou ausência de fluxo diastólico final proporciona uma análise qualitativa da onda. No estudo ora em discussão, no que concerne ao retorno do fluxo diastólico final nas artérias umbilicais nas primeiras 24 horas do uso da betametasona, observa-se que em 15/22 (68%) casos essa condição foi notada. Isso corrobora os achados de Wallace, Baker (1999), que obtêm a mesma porcentagem em estudo retrospectivo de 28 casos. Edwards et al. (2002), em estudo prospectivo com 12 gestantes, verificam retorno do fluxo diastólico final nas artérias umbilicais em todas nas primeiras 24 horas do uso da betametasona. Em estudo subsequente dos mesmos autores, só que desta vez reunindo 55 casos, referem que em 71% deles houve também retorno do referido fluxo. Müller et al. (2003), de forma retrospectiva, verificam melhora de fluxo diastólico final ou conversão de DR em DZ em nove casos, correspondendo a 45% do total de gestações incluídas no estudo. Simchen et al. (2004) por sua vez, em estudo prospectivo, também chegam a um resultado semelhante com melhora do fluxo diastólico em 10/19 (52%) fetos estudados.

Para a artéria cerebral média, os estudos apresentaram resultados diferentes dos encontrados em nossa casuística. Eles observaram uma diminuição significativa nos valores do índice de pulsatilidade desse vaso (Edwards et al. (2002); Muller et al. (2003)). Entretanto é importante destacar que nestes dois estudos a média dos valores do IP da ACM foi de 1,60 e de 1,53, respectivamente e, portanto, não se têm informações se existiam casos com o quadro de centralização fetal instalado. Para Simchen et al.

(2004), os valores mantiveram-se praticamente inalterados nas 48 horas subseqüentes ao corticóide. Estes achados coincidem com os do atual estudo que também não verificou modificações significativas nos IP da ACM, possivelmente pelo fato de já estar instalada a centralização fetal em ambos os trabalhos antes da utilização da betametasona.

No que diz respeito à avaliação do compartimento venoso após a utilização da corticoterapia antenatal, neste estudo houve diminuição significativa dos valores do IPV do ducto venoso nas primeiras 24 horas (D1) após a medicação e manutenção dos valores do D1 no D2. Entretanto alguns autores que avaliaram este mesmo vaso não acharam alterações significativas após o uso da betametasona (Edwards et al.(2002); Muller et al. (2003)). Edwards et al. (2002) avaliam o ducto venoso em 7/12 casos e notam valores de DV superiores a 1,5 em dois casos, valores estes muito elevados, diferindo do presente estudo na variação dos valores de IPV do DV encontrados e no número de casos incluídos. Muller et al. (2003) não encontram diferença nos valores deste vaso, porém incluem em seu estudo 13 casos de DZ e sete de DR, portanto avaliando população distinta da casuística desta pesquisa. Seu trabalho também difere do presente pelo fato de existirem pacientes que utilizaram betametasona e outras às quais foi ministrada a dexametasona.

Se são controversos os resultados quanto à hemodinâmica fetal, o mesmo não se pode dizer sobre a circulação fetoplacentária, porém as possíveis explicações para essas alterações ainda não são claras.

Gestações com diagnóstico de RCF e IG inferior a 32 semanas, além de volume de líquido amniótico reduzido e diminuição da velocidade diastólica das artérias umbilicais têm sido correlacionadas com o aumento da resistência na circulação fetoplacentária (Kingdom et al, 2000).

Neste estudo, à semelhança de outros, verificam-se diminuição dos índices de pulsatilidade de artérias umbilicais e também o retorno do fluxo diastólico final nas artérias umbilicais nas primeiras 24 horas após o uso do corticóide. Esses fatos podem estar relacionados à diminuição da resistência vascular placentária. Uma das possíveis teorias para explicar as modificações na circulação fetoplacentária baseia-se no aumento da secreção de CRH placentário após administração exógena de corticosteróide que, por sua vez, causa vasodilatação via óxido nítrico (Marinoni et al, 1998). Outra possibilidade relaciona-se ao aumento da pressão sanguínea fetal.

Analisando 49 gestantes com diagnóstico de trabalho de parto prematuro (TPP) que utilizaram betametasona para maturação pulmonar, Korebrits et al. (1998) concluem que a administração materna deste corticóide aumenta os valores de CRH no plasma da mãe. Clifton et al.

(1995) realizam estudo de perfusão *in vitro* para investigar o mecanismo pelo qual o CRH causa vasodilatação na circulação fetoplacentária. Os autores concluem que o CRH causa vasodilatação via óxido nítrico em placentas de mulheres com resistência vascular elevada. Giles et al. (1996), por sua vez, realizam estudo para determinar se o aumento da secreção de CRH na circulação fetal está elevado em gestações complicadas por insuficiência placentária. Analisam 20 gestantes, com dopplervelocimetria alterada, nas quais colhem sangue do cordão umbilical e encontram níveis significativamente maiores de CRH, quando comparados aos de gestações normais, podendo representar um mecanismo compensador para o aumento da resistência placentária.

Estudos demonstram expressiva redução da atividade do óxido nítrico sintetase em gestações com RCF e dopplervelocimetria alterada em AU (Morris et al., 1995; Giles et al., 1997). Outro trabalho mostra que em gestações complicadas por pré-eclampsia, também ocorre diminuição na produção de óxido nítrico (Pinto et al, 1991). Na administração de gliceril trinitrato, que é um liberador de óxido nítrico, Luzi et al. (1999) verificam, em gestantes com diagnóstico de pré-eclampsia e IG ao redor de 30 semanas, diminuição dos IP de AU após 30 minutos do uso dessa substância, mostrando redução na resistência do fluxo sanguíneo na circulação fetoplacentária, nestes casos possivelmente pela vasodilatação ocasionada pelo óxido nítrico.

Em estudos experimentais, a administração de betametasona bem como dexametasona em fetos de ovelhas provocou aumento da pressão sangüínea (Derks et al., 1997). Estes autores correlacionam esse evento com o aumento da resistência vascular femoral fetal. Em gestações de babuínos, avaliadas após a utilização de betametasona em doses similares àquelas utilizadas em seres humanos, também houve aumento significativo da pressão sangüínea fetal (Koenen et al, 2002).

Na literatura há estudos relatando que quando gestantes utilizam corticóide antenatal verifica-se aumento dos níveis pressóricos em recém-nascidos pré-termo nos primeiros dias de vida (Kari et al., 1994).

A concomitância das duas teorias para explicar as possíveis causas das modificações no leito placentário e, portanto, na dopplervelocimetria das artérias umbilicais também é descrita. Schwab et al. (2006) avaliam, em ovelhas, os efeitos do corticóide (betametasona em duas doses de 12 mg com intervalo de 24 horas) na perfusão placentária. Obtêm como resultado aumento da pressão sangüínea fetal e diminuição dos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, indicando queda da resistência da microcirculação fetoplacentária.

Sabe-se que em gestações com dopplervelocimetria de artérias umbilicais normais não se verificam alterações na resistência vascular placentária após o uso de corticoide. Isso pode estar associado ao fato de

que quando não há insuficiência placentária o leito placentário já se encontra com vascularização considerada vasodilatada, isto é, com resistência vascular dentro da normalidade e assim menos suscetível ao efeito vasodilatador.

A diminuição dos índices de pulsatilidade de artérias umbilicais e o retorno do fluxo distólico final podem estar relacionados à melhora no fluxo da circulação fetal. Vale ressaltar que, quando à dopplervelocimetria não se detecta piora do quadro, é possível a realização do ciclo completo da corticoterapia, aguardando-se com segurança as 48 horas necessárias para a maturação pulmonar e diminuição dos efeitos adversos à prematuridade.

Acredita-se serem necessários mais estudos para verificar as possíveis causas dessas mudanças ou alterações na circulação fetoplacentária e fetal. Estas mudanças podem ser atribuídas às alterações vasomotoras do cordão umbilical, decorrentes do efeito do corticóide? Sabe-se que recém-nascidos que utilizaram corticóide no período antenatal têm diminuídas as incidências de hemorragia intracraniana e enterocolite necrosante, traduzindo um benefício fetal (Crowley, 1995; Roberts e Dalziel, 2007). Tais resultados se aplicar-se-iam também a casos de insuficiência placentária grave?

Constata-se, ainda, que em 50% casos o pH ao nascimento foi superior a 7,20, valor semelhante à probabilidade estimada se considerada a

média dos valores do ducto venoso no D0 (Francisco et al., 2006). Apesar de ter sido verificada a diminuição dos índices de pulsatilidade das artérias umbilicais, e na maioria dos casos o retorno do fluxo diastólico final nestas artérias após utilização de betametasona nas primeiras 24 horas, não se sabe ainda o quão poderiam estas alterações ser benéficas tanto na hemodinâmica como no equilíbrio ácido-básico fetal durante as 48 horas do uso do medicamento. Infere-se que o uso da betametasona poderia representar efeito benéfico para o RN no que concerne às seqüelas da prematuridade, sem que ocorra piora de seu estado ácido-básico na vida intra-uterina. Seria essa suposição real? Para comprovar tal suposição, pesquisas futuras que avaliem o comportamento ácido-básico desde o momento da indicação do corticóide até o nascimento poderão confirmar os possíveis benefícios dessa terapêutica.

O presente estudo possibilitou que se conhecesse o comportamento da circulação fetoplacentária e fetal em casos de DZ nos quais foi utilizada a betametasona antenatal. O conhecimento dos efeitos dessa terapêutica na dopplervelocimetria de artérias umbilicais, cerebral média e do ducto venoso é ferramenta importante na consolidação da assistência a pacientes com insuficiência placentária grave, no que se refere ao momento ideal para o parto e à possibilidade de utilização da corticoterapia, o que, certamente, influenciará na determinação de condutas que têm por objetivo final a redução da morbidade e da mortalidade neonatais nesses casos de extrema gravidade.

Pode-se concluir, na avaliação de gestações com DZ à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, nas quais se utilizou corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal, que:

1. Na circulação fetoplacentária, representada pela dopplervelocimetria de artérias umbilicais, na análise de 24 horas houve:

- a) Diminuição dos índices de pulsatilidade em 86,3%;
- b) Retorno do fluxo diastólico final em 68,1% dos casos;

Na análise de 48 horas, observou-se:

- c) Retorno dos índices de pulsatilidade a valores semelhantes aos anteriores à utilização do medicamento.

2. No perfil hemodinâmico fetal, a análise de 24 horas mostrou:

- a) Ausência de modificações significativas nos índices de pulsatilidade da artéria cerebral média;
- b) Diminuição significativa dos índices de pulsatilidade para veias do ducto venoso;

Na análise de 48 horas, observou-se:

- c) Ausência de modificações significativas nos índices de pulsatilidade da artéria cerebral média;
- d) Manutenção dos índices de pulsatilidade para veias do ducto venoso em valores semelhantes aos da análise de 24 horas.

ANEXO A

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.03.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 183/04, intitulado: "Alterações na Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais e do Perfil Hemodinâmico Fetal após a Administração de Betametasona para Maturação Pulmonar Fetal em Gestações com Diástole Zero" apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Pesquisador(a) Executante: Dr. Alexandre Massao Nozaki

CAPPesq, 25 de Março de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO B

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Alteração do fluxo dopplervelocimétrico da artéria umbilical e do perfil hemodinâmico fetal após administração materna de betametasona"

PESQUISADOR: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

CARGO/FUNÇÃO: Docente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N: CRM 75536

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Disciplina de Obstetrícia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo acompanhada no serviço de avaliação da vitalidade fetal por termos observado que sua placenta não está funcionando bem e seu bebê está recebendo quantidade de oxigênio menor que o normal e por isso será necessária a interrupção de sua gestação mesmo sendo seu bebê muito prematuro. Existe uma medicação chamada betametasona ou corticóide que pode ser utilizada para tentar melhorar a capacidade pulmonar de seu bebê após o nascimento que é dada à você por meio de injeção no músculo em duas doses, uma por dia. Para seguimento de casos como o seu, após a utilização do corticóide realizamos avaliação da vitalidade fetal até que seja realizada a cesariana. Gostaríamos de convidá-la para participar desse estudo em que pretendemos avaliar se além de ajudar a amadurecer o pulmão de seu bebê esse medicamento poderá melhorar o resultado do exame de doppler. É importante esclarecer que esses exames são sempre realizados em pacientes que apresentam o mesmo problema que você e gostaríamos de utilizar os resultados desses exames nesse estudo. Caso você decida não autorizar que os resultados de seus exames sejam incluídos nesse estudo não haverá nenhum prejuízo no seu acompanhamento pré-natal ou no parto.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O paciente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, dirigindo-se ao Laboratório de Protozoologia do Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da USP.
2. O paciente ou seu representante legal terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Os pesquisadores responsáveis salvaguardam a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados.
4. Haverá a disponibilidade de assistência para o tratamento pré-natal e pós-natal no Serviço de Obstetria e Ginecologia do HCFMUSP e na dependência de disponibilidade tanto do sujeito quanto do serviço, o atendimento obstétrico.
5. Não há previsão de danos à saúde decorrentes da pesquisa, que justifiquem indenização de qualquer tipo..

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Rossana Pulcineli Vieira Francisco: Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Endereço: AV. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, São Paulo, SP, Fone: (011) 30696209.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

3

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

3

ANEXO C - CASOS ANALISADOS

Caso	Artérias Umbilicais						Artéria Cerebral média (IP)			Ducto venoso (IPV)		
	D0		D1		D2		D0	D1	D2	D0	D1	D2
	S/D	IP	S/D	IP	S/D	IP						
1	DZ	3,64	4,1	1,5	DZ	2,57	1,28	1,26	1,32	0,64	0,4	0,45
2	DZ	1,95	DZ	2,86	DR	3,9	0,86	1,13	0,8	1,08	0,48	0,81
3	DZ	2,9	4,94	1,58	7,8	2,43	1,21	1,1	1,14	1,12	0,92	0,93
4	DZ	1,84	7,06	2,09	DZ	2,38	1,02	0,87	1,05	0,7	0,73	0,7
5	DZ	2,31	DZ	2,19	7	2,08	1,31	1,26	1,33	1,04	0,85	0,71
6	DZ	3,48	DZ	3,9	DZ	2,86	1,03	1,17	1,31	1,24	0,6	0,76
7	DZ	2,86	DZ	2,79	DZ	3,1	1,52	1,21	1,46	0,67	0,58	0,77
8	DZ	3,5	3,58	1,35	4,35	1,55	1,12	1,17	0,83	1,39	0,88	0,85
9	DZ	2,58	3,6	1,64	DZ	2,41	0,73	0,85	1,37	1,3	0,76	0,5
10	DZ	3,22	5,8	2,05	DZ	3,38	0,84	1,19	1,21	1,08	0,5	0,66
11	DZ	3,32	3,9	1,75	5,6	1,81	1,14	1,36	1,77	1,06	0,58	0,67
12	DZ	2,45	DZ	3,09	DZ	3,25	1,07	1,3	1,05	0,62	0,86	0,61
13	DZ	2,98	5,7	1,76	6,8	1,97	0,98	1,11	1,09	1,28	0,94	0,57
14	DZ	2,57	3,7	1,35	DZ	3,57	1,45	1,53	1,82	1,23	0,68	0,8
15	DZ	4,12	6,4	2,08	5,7	1,85	0,96	1,21	1,41	0,76	0,72	0,61
16	DZ	2,89	11,2	2,23	DZ	3,8	1,4	1,32	1,32	1,21	0,64	0,74
17	DZ	2,29	DZ	2,27	7,6	2	1,17	1,88	1,13	1	1	0,9
18	DZ	3,01	5	1,89	DZ	2,51	1,33	1,03	1,02	0,91	0,63	0,56
19	DZ	2,97	DZ	2,33	6,7	1,76	1,52	1,08	1,24	1,1	0,6	0,71
20	DZ	2,9	5,2	1,75	5,4	1,88	1,22	1,06	1,05	1,51	0,94	0,78
21	DZ	3,92	6,2	3,01	4,1	1,55	1,19	1,26	1,15	1,02	0,78	0,45
22	DZ	2,64	6,9	2,1	DZ	3,28	1,32	1,2	1,17	0,56	0,67	0,72

abreviaturas: D0: anteriormente à primeira dose do corticóide; D1: 24 h após a primeira dose do corticóide; D2: 48 h após a primeira do corticóide
 IP: índice de pulsatilidade; IPV: índice de pulsatilidade para veias; S/D: relação sístole/diástole; DZ: diástole zero nas artérias umbilicais

Abramowicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J Ultrasound Med*. 1989;8:219-21.

Andrade JQ, Miyadahira S, Nomura RNY, Francisco RPV, Zugaib M. Dopplervelocimetria dos compartimentos arterial e venoso da circulação fetal e umbilical em gestações de alto risco: análise dos resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24:153-60.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260-7.

Arduini D, Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross- sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*. 1990;18:165-72.

American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Committee Opinion, No 147. Dec 1994.

Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obst Gynecol*. 1995;173:254-262.

Baschat AA, Güclü S, Michelle LK, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:277-84.

Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:111-8.

Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1190-6.

Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:119-125.

Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(1):3-12.

Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:559-61.

Clifton VL, Read MA, Leitch IM, Giles WB, Boura AL, Robinson PJ, Smith R. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal-placental circulation: involvement of the nitric oxide-cyclic guanosine 3',5'-monophosphate-mediated pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(10):2888-93.

Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser, GH. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(4):252-5.

Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trial, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:3223-5.

Crowley P. Prophylatic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database. Syst Rev 2000; CD000065.

Crowley P. Prophylatic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Review. Cochrane Library 2001;(3)(Oxford).

Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukun T, et al. The effect of steroids on the biophysical profile and doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(1):72-6.

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. *J Physiol.* 1997;499(Pt 1):217-26.

Dijxhoorn MJ, Visser GH, Huisjes HJ, Fidler V, Touwen BC. The relation between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full term appropriate-for-dates infants. *Early Hum Dev.* 1985;11(1):33-42.

Du Plessis JM, Hall DR, Norman K, Odendaal HJ. Reversed end diastolic flow velocity in viable fetuses: is there time to wait for the effect of corticosteroids before delivery? *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(2):187-8.

Edwards A, Baker LS, Wallace EM. Changes in fetoplacental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):240-4.

Edwards A, Baker LS, Wallace EM. Changes in umbilical artery flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Placenta.* 2003;24(1):12-6.

Farine D, Ryan G, Kelly EN, Morrow RJ, Laskin C, Knox Ritchie JWK. Absent end-diastolic flow velocity waveforms in the umbilical artery - The subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:637-40.

Figueiras F, Martinez M, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:250-5.

Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*. 1977;2:1450-1.

Francisco RPV. *Predição da acidose no nascimento em gestações com diástole zero ou reversa na doppervelocimetria das artérias umbilicais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998. 97p.

Francisco, RPV, Nomura, RMY, Miyadahira, S; Zugaib, M. Diástole Zero ou Reversa na doppervelocimetria das artérias umbilicais. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47(1):30-6.

Francisco RPV, Longo e Pereira LC, Alves SKA, Miyadahira S, Zugaib M. Intervalo de tempo entre o diagnóstico de diástole zero e o parto. Avaliação dos resultados perinatais. In: 10º Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia; 2005; São Paulo, SP. Anais. p. 51.

Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1042-8.

French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:114-21.

Giles WB, McLean M, Davies JJ, Smith R. Abnormal umbilical artery Doppler waveforms and cord blood corticotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):107-11.

Giles W, O'Callaghan S, Read M, Gude N, King R, Brennecke S. Placental nitric oxide synthase activity and abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol.* 1997;89(1):49-52

Gosling, RG, King DH. Ultrasonic angiology. In Adamson L. ed. *Arteries and veins*. Edinburgh: Churchill- Livingstone; 1975. p. 61-98.

Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L. Single vs. weekly courses of antenatal steroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1581-7.

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

Hema KR, Johanson R. Management of the growth-restricted fetus. *Obstet Gynecol.* 2000;2(2):13-9.

Jobe A, Wada N, Berry L, Ikegami M, Ervin M. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;78:880-5.

Kahler C, Schleussner E, Moller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(1): 52-7.

Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, Ikonen RS. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics*, 1994;93(5):730-6.

Kelly TF, Resnik R. Antenatal corticosteroids: the controversy continues. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2005;12:237-41.

Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):35-43.

Koenen SV, Mecenas CA, Smith GS, Jenkins S, Nathanielsz PW. Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at 0.7 of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):812-7.

Korebrits C, Yu DH, Ramirez MM, Marinoni E, Bocking AD, Challis JR. Antenatal glucocorticoid administration increases corticotrophin-releasing hormone in maternal plasma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(5):556-61.

Kurkinen-Raty, Merja; Kivelä, Aarre; Jouppila, Pentti. The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detected before the 34th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(5):398-404.

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.

Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14(2):101-9.

Marinoni E, Korebrits C, Di Iorio R, Cosmi EV, Challis JR. Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(4):770-8.

Mariotti V, Marconi AM, Pardi G. Undesired effects of steroids during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16 (2):5-7.

Mccallum WD, Willians CS, Napel S, Daigle RE. Fetal blood velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;15:425-9.

Mehalek KE, Rosenberg J, Berkowitz GS, Chitkara U, Berkowitz RL. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms. Effect of the sampling site on Doppler ratios. *J Ultrasound Med.* 1989;8:171-6.

Morris NH, Sooranna SR, Learchmont JG, Poston L, Ramsey B, Pearson JD, Steer PJ. Nitric oxide synthase activities in placental tissue from normotensive, pre-eclamptic and growth retarded pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(9):711-4.

Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:860-866.

Müller T, Nanan R, Dietl J. Effect of antenatal corticosteroid administration on Doppler flow velocity parameters in pregnancies with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(9):794-6.

Müller T, Ralph N, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: Longitudinal Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18:163-9.

NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for fetal Maturation on the Perinatal Outcomes. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Md. *JAMA.* 1995;273:413-8.

NIH Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – NIH consensus development conference statement. *Obst Gynecol.* 2001;98:144-50.

Piazzze JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, et al. Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Early Hum Dev.* 2001;60(3):225-32.

Pillai M, James D. Continuation of normal neurobehavioural development in fetuses with absent umbilical arterial end diastolic velocities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(3):277-81.

Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Gueritore T, Miranda L, Biondi A, Martinelli P. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):507-13.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Cochrane review): The Cochrane library, Issue 1, 2007. Oxford: Update

Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, Winter D, Penny B. The significance of absent end-diastolic velocity in umbilical artery velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1213-8.

Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. 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.

Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ*. 1988;297(6640):24-7.

Schulman H. The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(4):889-93.

Schwab M, Coksaygan T, Nathanielsz PW. Betamethasone effects on ovine uterine and umbilical placental perfusion at the dose used to enhance fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):572-9.

Senat MV, Ville Y. Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth retardation fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15(1):36-40.

Senat MV. Corticosteroid for fetal lung maturation: indication and treatment protocols. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31(7 Suppl):105-13

Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(2):296-304.

Sivan E, Dulitzky M, Lipitz S, Hamiel-Pinchas O, Reichman B, Mashiach S, Achiron R. The clinical value of umbilical artery Doppler velocimetry in the management of intrauterine growth-retarded fetuses before 32 weeks' gestation. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40(1):19-23.

Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271(1):26-32.

Urban R, Lemancewicz A, Przepieść J, Urban J, Kretowska M. Antenatal corticosteroid therapy: a comparative study of dexamethasone and betamethasone effects on fetal Doppler flow velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120(2):170-4.

Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):810-4.

Vonesh EF, Schork MA. Sample sizes in the multivariate analysis of repeated measurements. *Biometrics.* 1986;42(3):601-10.

Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet.* 1999;353(9162):1404-7.

Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecer K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):584-9.

Woo JSK, Liang ST, Lo RLS. Significance of an absent or reversed end diastolic flow in Doppler umbilical artery waveforms. *J Ultrasound Med.* 1987;6:291-7.

Yamamoto, RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Chuba CC, Zugaib M. Fatores prognósticos para o óbito perinatal em gestações com diástole zero ou reversa na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. *RBGO.* 2000;22(6):353-63.

Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco, RPV. *Vitalidade Fetal - Propedêutica e Avaliação.* São Paulo: Editora Atheneu; 2000.