

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em fetos em risco de síndrome de resposta inflamatória fetal na presença de RUPREME**

**Daniela Vanessa Vettori**

Orientador:  
Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães

Coorientador:  
Dra. Patrícia de Moura Barrios

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2018

## **FOLHA DE ROSTO**

Daniela Vanessa Vettori

Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em fetos em risco de síndrome de resposta inflamatória fetal na presença de RUPREME.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães

Coorientador: Dra. Patrícia de Moura Barrios

Porto Alegre

Ano Apresentação: 2018

## CIP - Catalogação na Publicação

Vettori, Daniela Vanessa

Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo e velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em fetos em risco de síndrome de resposta inflamatória fetal na presença de RUPREME / Daniela Vanessa Vettori. -- 2018.

88 f.

Orientador: José Antônio de Azevedo Magalhães.

Coorientadora: Patrícia de Moura Barrios.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Ruptura Prematura de Membranas Fetais. 2. artéria cerebral média. 3. corioamnionite. 4. sepse neonatal. I. Magalhães, José Antônio de Azevedo, orient. II. Barrios, Patrícia de Moura, coorient.  
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.*

José Saramago

## AGRADECIMENTOS

Às pacientes que colaboraram para a realização desta tese.

Ao Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães pelo apoio, confiança e oportunidades desde o início de minha trajetória na medicina. Obrigada pelo exemplo diário como médico fetólogo e como ser humano.

À Dra. Patrícia de Moura Barrios, pelos ensinamentos de cardiologia fetal, pela orientação desta tese e pela convivência sempre agradável, trazendo leveza para as discussões da Medicina Fetal.

Ao grupo multidisciplinar da Medicina Fetal pelo aprendizado tão rico! Verdadeiro exemplo do 'juntos fazemos melhor'. Obrigada pelo apoio e incentivo.

Às professoras Janete Vettorazzi e Edimárlei Valério pela amizade, oportunidades, aprendizado de Obstetrícia de Alto Risco e ajuda na inclusão dos casos da tese.

À Ana Lúcia Letti Müller pela amizade, parceria no plantão e ajuda na elaboração desta tese.

À Dra. Ivete Canti pela amizade, aprendizado de Obstetrícia de Alto Risco e pelo incentivo constante.

À Dra. Maria Francisca Baumgartner, pela amizade e pelo apoio sempre presente.

À Dra. Ana Cristina Alves pela parceria na Medicina Fetal.

Aos colegas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pela parceria e amizade.

Às colegas da ecografia da Zona 6 e residentes de Medicina Fetal, obrigada pela troca de experiências e pelo apoio.

Aos meus colegas contratados do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, obrigada pela parceria.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e da Pós-Graduação, responsáveis pela minha formação, obrigada pelo aprendizado contínuo.

À Prof. Maria Celeste Wender, exemplo de médica e chefe. Obrigada.

Ao Prof. Charles Francisco Ferreira, pela ajuda na análise estatística. Muito obrigada.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) pelo apoio financeiro a este trabalho.

À minha família (em especial Ana Lorenzon e Paola Vettori) por estarem presentes em todos os momentos.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	08
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE TABELAS .....	11
LISTA DE QUADROS .....	12
RESUMO .....	13
ABSTRACT .....	15
INTRODUÇÃO .....	17
REVISÃO DA LITERATURA .....	19
1. Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações .....	19
2. Marco Conceitual .....	21
3. Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo e Corioamnionite .....	22
4. Patologia Placentária na Inflamação.....	24
5. Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal .....	24
6. Coração e Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal .....	26
6.1. Avaliação da Adaptação Cardiovascular Fetal .....	28
6.2. Disfunção Cardíaca na Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo .....	34
7. Cérebro e Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal .....	35
7.1. Hemodinâmica Coração-cérebro na Corioamnionite .....	37
8. Conduta na Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo .....	39
8.1. Doppler como Ferramenta de Vigilância na Obstetrícia .....	42
JUSTIFICATIVA .....	44
HIPÓTESES .....	44
OBJETIVOS .....	44
Principal .....	44
Secundários .....	45

REFERÊNCIAS .....	46
ARTIGO EM INGLÊS .....	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	80
PERSPECTIVAS .....	81
ANEXO 1 – Protocolo de Coleta de Dados .....	82
ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Casos .....	84
ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Controles .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

RUPREME: Ruptura Prematura de Membranas

FIRS: Síndrome de Resposta Inflamatória fetal, do inglês *Fetal Inflammatory Response Syndrome*

ACM: Artéria Cerebral Média

TE: Tempo de Ejeção

VE: Ventrículo Esquerdo

IG: Idade Gestacional

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RN: Recém-nascidos

PBF: Perfil Bifísico Fetal

HMG: Hemograma

IP: Índice de Pulsatilidade

PROM: Ruptura Prematura de Membranas, do inglês *Premature Rupture of Membranes*

IL: Interleucina

LA: Líquido Amniótico

HPIV: Hemorragia Peri-intraventricular

LPV: Leucomalácia Periventricular

PC: Paralisia Cerebral

TPP: Trabalho de Parto Prematuro

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ , do inglês *Tumor Necrosis factor Alpha*

DNA: Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

SIRS: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica, do Inglês *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

FE: Fração de Ejeção

VD: Ventrículo Direito

LPS: Lipopolissacarídeos

PA: Pressão Arterial

RCF: Restrição de Crescimento Fetal

IR: Índice de Resistência

FCF: Frequência Cardíaca Fetal



TCI: Tempo de Contração Isovolumétrica

TRI: Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

RNAm: Ácido Ribonucleico mensageiro, do inglês *Ribonucleic Acid messenger*

ATB: Antibiótico

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Marco Conceitual Esquemático .....	21
Figura 2. Como calcular o Tei (modificada de Pellett, 2004) .....	31
Figura 3. Artéria Cerebral Média.....	35
Figura 4. Manejo da Rupreme (Adaptado de Rotinas em Obstetrícia, 2017) .....	39

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Comparação entre os diagnósticos de SIRS e FIRS.....	27
Tabela 2. Valores normais do E/A segundo a literatura revisada .....	29

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Esquema de busca de referências bibliográficas .....	20
Quadro 2. Valores normais do índice Tei segundo a literatura revisada .....	33

## RESUMO

**Introdução:** A Ruptura Prematura de Membranas (RUPREME) pré-termo é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade perinatal no mundo, relacionadas à imaturidade pulmonar fetal e à invasão microbiana da cavidade amniótica. No entanto, o diagnóstico clínico de infecção é pouco sensível e, geralmente, apresenta-se tardiamente. No feto, a infecção é conhecida como Síndrome de Resposta Inflamatória Fetal (FIRS, do inglês *fetal inflammatory response syndrome*) e caracteriza-se por envolvimento multiorgânico. Há evidências de que a exposição à inflamação intrauterina pode afetar a função cardíaca fetal e causar injúria cerebral perinatal. A ecografia com Doppler é um método capaz de avaliar a função cardíaca e adaptações da circulação fetal em resposta a diferentes insultos perinatais, e a sua utilidade na RUPREME pré-termo e na FIRS ainda não está estabelecida.

**Objetivos:** Investigar se existem alterações no Doppler da Artéria Cerebral Média (ACM), no Tempo de Ejeção (TE) e na função do ventrículo esquerdo (VE) em fetos na presença de RUPREME pré-termo, com e sem FIRS, e verificar os desfechos neonatais.

**Métodos:** Estudo de coorte controlado prospectivo, em gestantes com RUPREME e idade gestacional (IG) entre 24 e 33 semanas e 6 dias, que internaram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e foram seguidas com conduta expectante até 34 semanas de gestação ou até o parto, no período de janeiro de 2015 a março de 2018. Todas essas gestantes realizaram ecocardiografia fetal com Doppler para avaliação do TE do VE e do índice de performance miocárdica (índice Tei) do VE e estudo Doppler da ACM (para avaliação dos índices de impedância) a cada 3 dias até a interrupção da gestação. As placentas foram enviadas para exame histopatológico, e os recém-nascidos (RN) acompanhados para investigação de sepse neonatal e injúria cerebral. Os controles eram gestantes de evolução normal e de igual IG.

**Resultados:** Foram analisadas 68 mulheres, 34 com RUPREME pré-termo (grupo 1) e 34 controles (grupo 2). No grupo 1, a mediana do tempo de bolsa rota foi 14 dias (variando de 1-63 dias), a sepse neonatal foi diagnosticada em 47%, a corioamnionite histológica em 50% e a funisite em 17,6% dos casos; a avaliação de bem-estar fetal, através do perfil biofísico fetal (PBF) e da cardiotocografia convencional, mostrou-se alterada em 20,5%, o hemograma (HMG) foi considerado infeccioso em 44,1% e a corioamnionite clínica foi diagnosticada em 17,6% dos casos. No grupo 1, o TE do VE médio foi significativamente mais curto (165,6 x

174,5 cm/s,  $p= 0,001$ ), o índice Tei médio foi maior ( $0,46 \times 0,38$ ,  $p \leq 0,0001$ ) e o índice de pulsatilidade (IP) médio da ACM foi menor quando comparado com o grupo 2 ( $1,73 \times 1,88$ ,  $p= 0,004$ ). Dentro do grupo 1, o índice Tei foi maior nos fetos que evoluíram para sepse neonatal ( $0,49 \times 0,44$ ,  $p= 0,005$ ) e nos casos com corioamionite histológica ( $0,49 \times 0,44$ ,  $p= 0,046$ ), e o TE do VE revelou-se mais curto nos fetos com evidência histológica de FIRS ( $156,5 \times 167,2$ ,  $p= 0,003$ ).

**Conclusão:** Existem alterações da função do VE e da ACM em fetos na RUPREME pré-termo, assim como associação do índice Tei e do TE do VE com a presença de infecção nos compartimentos placentário e fetal.

**Palavras-chave:** ruptura prematura de membranas fetais, artéria cerebral média, sepse neonatal, corioamionite

## ABSTRACT

**Background:** Preterm premature rupture of membranes (PROM) is one of the most important causes of perinatal morbidity and mortality in the world, related to fetal lung prematurity and microbial invasion of the amniotic cavity. However, the clinical diagnosis of infection is not very sensitive and usually presents late. In the fetus, the infection is known as Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) and is characterized by multiorgan involvement. There is evidence that exposure to intrauterine inflammation may affect fetal heart function and cause perinatal brain injury. Doppler ultrasound is a method capable of evaluating cardiac function and fetal circulation adaptations in response to different perinatal insults, and its usefulness in preterm PROM and FIRS is not yet established.

**Objectives:** To investigate if there are changes in Middle Cerebral Artery Doppler, left ventricular Ejection Time and left ventricular function in fetuses in the presence of preterm PROM, with and without FIRS, and to verify the neonatal outcomes.

**Methods:** A prospective controlled cohort study in pregnant women with PROM and gestational age between 24 and 33 weeks and 6 days, who were attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, admitted for expectant management up to 34 weeks of gestation or up to the delivery, from January 2015 to March 2018. All of these women underwent Doppler fetal echocardiography to evaluate left ventricular ejection time and myocardial performance index (Tei index) and fetal Middle Cerebral Artery Doppler study (to evaluate impedance indices) every 3 days until the gestation was interrupted. The placentas were sent for histopathological examination, and the newborns were followed up for investigation of neonatal sepsis and brain injury. Controls were pregnant women with normal evolution and same gestational age.

**Results:** We analysed 68 women, 34 with preterm PROM (group 1) and 34 controls (group 2). In group 1, the median time of amniorrhexis was 14 days (ranging from 1-63 days), neonatal sepsis was diagnosed in 47%, histological chorioamnionitis in 50%, and funisitis in 17.6% of cases; the evaluation of fetal well-being based on fetal Biophysical Profile and conventional cardiotocography showed alterations in 20.5%, hemogram was considered infectious in 44.1% and clinical chorioamnionitis was diagnosed in 17.6% of the cases. In group 1, the mean left ventricular ejection time was significantly shorter (165.6 x 174.5 cm/sec,  $p = 0.001$ ), the mean Tei index was higher (0.46 x 0.38,  $p \leq 0.0001$ ) and the Middle

Cerebral Artery mean pulsatility index was lower than in the control group (1.73 x 1.88,  $p = 0.004$ ). Within group 1, the left ventricular Tei index was higher in the fetuses that evolved to neonatal sepsis (0.49 x 0.44,  $p = 0.005$ ) and in cases with histological evidence of chorioamnionitis (0.49 x 0.44,  $p = 0.046$ ), and left ventricular ejection time was shorter in fetuses with histological evidence of FIRS (156.5 x 167.2,  $p = 0.003$ ).

**Conclusion:** There are alterations in left ventricular function and Middle Cerebral Artery Doppler in fetuses in preterm PROM, as well as association of the left ventricular Tei index and the left ventricular ejection time with the presence of infection in the placental and fetal compartments.

**Key words:** preterm premature rupture of membranes, PROM, middle cerebral artery, neonatal sepsis, chorioamnionitis



## INTRODUÇÃO

A RUPREME pré-termo está associada com cerca de um terço dos nascimentos prematuros (1), que são responsáveis por grande parte da mortalidade perinatal e da morbidade a longo prazo, devido à imaturidade pulmonar fetal e à invasão microbiana da cavidade amniótica (1,2).

O termo corioamnionite refere-se tanto à síndrome clínica de infecção intrauterina quanto ao processo histológico de infiltração inflamatória do córion, âmnio e membranas placentárias. Inclusive, na maioria das vezes, a corioamnionite é clinicamente silente e diagnosticada pelo patologista após o nascimento (3).

Uma das principais vias de infecção é através de bactérias ascendentes do trato vaginal que invadem a cavidade amniótica e a decídua. O processo inflamatório é progressivo, sendo que nos estágios iniciais há infiltração de neutrófilos predominantemente de origem materna no corioâmnio, resultando em altas concentrações de interleucinas (IL) no líquido amniótico (LA). Posteriormente, uma resposta fetal manifesta-se por polimorfonucleares nas paredes dos vasos sanguíneos umbilicais (vasculite), podendo progredir para infiltração do estroma que circunda os vasos do cordão umbilical (funisite) (4).

A FIRS está presente em aproximadamente 50% dos fetos com RUPREME pré-termo (5), caracteriza-se por envolvimento multiorgânico e é definida por IL-6 elevada no plasma fetal ou por funisite e vasculite fetal (5,6), ou seja, na gestação, o diagnóstico é feito de maneira invasiva ou tardiamente (após o nascimento).

A exposição à inflamação intrauterina pode afetar a função cardíaca fetal e causar injúria cerebral perinatal. Há evidências de que os fetos com RUPREME pré-termo apresentam alterações no Doppler cardíaco, compatíveis com aumento da complacência do VE (6, 7) e com aumento do índice de performance miocárdica (ou índice de Tei) e diminuição do TE do VE (8). A corioamnionite também tem sido implicada na patogênese da hemorragia intraventricular (HPIV) (9, 10), leucomalácia periventricular (LPV) (9-11) e paralisia cerebral (PC) (11, 12), mas os mecanismos destas associações não são completamente entendidos.

Os exames ecográficos com Doppler podem ser efetuados de maneira não invasiva e ainda na vida fetal. O Doppler cardíaco, por meio do índice Tei, pode informar precocemente sobre a disfunção cardíaca fetal, provavelmente revelando os estágios iniciais da adaptação

cardíaca a diferentes insultos perinatais. Outrossim, o Doppler obstétrico, através da ACM, é capaz de medir a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral e, assim, monitorar alterações da perfusão cerebral global ao longo do tempo.

A proposta deste estudo é avaliar se existe correlação entre as alterações hemodinâmicas cardíacas e cerebrais nos fetos com RUPREME e FIRS, utilizando-se a ultrassonografia com Doppler, no intuito de entender melhor a resposta fetal ao ambiente infeccioso e de encontrar um teste mais sensível e específico para a presença de FIRS na RUPREME, que possa auxiliar o obstetra no manejo da gestação, porquanto, embora a prematuridade tenha desfechos muito ruins, na presença de FIRS estes são tão graves ou mais.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED, com as seguintes palavras-chave: 1) *Fetal inflammatory response syndrome* 2) *Maternal infection* 3) *Intrauterine infection* 4) *FIRS* 5) *Fetal heart ejection time* 6) *Fetal middle cerebral artery* 7) *Fetal brain*.

Em relação aos termos *fetal inflammatory response syndrome*, *fetal heart ejection time* e *fetal middle cerebral artery*, foram encontrados 391, 162 e 1662 artigos respectivamente.

Cruzando as palavras-chave *fetal inflammatory response syndrome* and *maternal infection*, foram encontrados 64 artigos. Ao se cruzar *fetal heart ejection time* e *fetal inflammatory response syndrome* foi encontrado 1 artigo. E, em relação ao cruzamento das palavras-chave *fetal middle cerebral artery* e *fetal inflammatory response syndrome*, foram encontrados 8 artigos.

A busca de artigos foi ainda realizada, com as mesmas palavras-chave, no portal de periódicos CAPES (utilizando os seguintes filtros: busca avançada, refinado por tipo: no título; contém; data publicação: últimos 20 anos; tipo de material: artigos) e na base de dados LILACS (com o filtro: no título).

As estratégias para localizar e selecionar as informações encontram-se descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Esquema de busca de referências bibliográficas

PALAVRAS-CHAVE	PUBMED	PERIÓDICOS CAPES	LILACS
Fetal inflammatory response syndrome	391	76	14
Fetal inflammatory response syndrome and maternal infection	64	0	0
Maternal infection and FIRS	18	0	0
FIRS and intrauterine infection	11	0	1
FIRS and heart	19	2	0
FIRS and brain	20	6	0
FIRS and heart and brain	5	0	0
FIRS and heart and brain	5	0	0
Fetal heart ejection time	162	0	0
Fetal heart ejection time and inflammatory response syndrome	1	0	0
Fetal middle cerebral artery	1662	238	16
Fetal middle cerebral artery and heart	305	6	1
Fetal middle cerebral artery and inflammatory response	8	0	0
Fetal middle cerebral artery and heart and inflammatory response	0	0	0

## 2 Marco conceitual

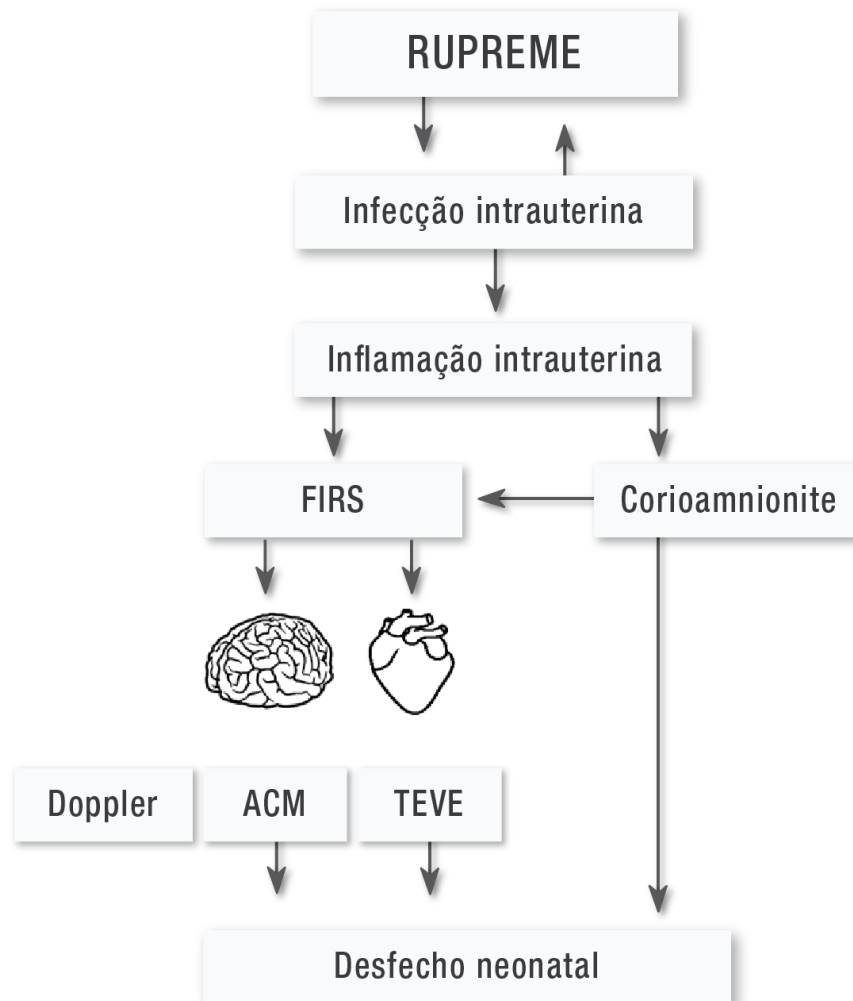


Figura 1. Marco Conceitual Esquemático

A RUPREME pré-termo proporciona a invasão microbiana da cavidade amniótica e, por conseguinte, respostas inflamatórias materna e fetal, que são traduzidas histologicamente por corioamnionite e funisite/vasculite respectivamente.

A FIRS caracteriza-se por envolvimento multiorgânico, incluindo o coração e o cérebro fetais. Assim, métodos de imagem, tal como a ecografia com Doppler, poderiam ser utilizados na tentativa de ajudar a identificar a disfunção destes órgãos e a FIRS, ainda intraútero.

### 3 Ruptura Prematura de Membranas pré-termo e Corioamnionite

A RUPREME é definida como a perda de integridade das membranas ovulares antes do início do trabalho de parto, independente da IG. A RUPREME pré-termo (ou seja, a RUPREME com IG inferior a 37 semanas) é observada em cerca de 3% das gestações e é responsável por, aproximadamente, um terço de todos os nascimentos prematuros (13).

O nascimento prematuro é o maior fator de risco para morbidade e mortalidade infantil, não apenas no período neonatal imediato, mas também ao longo da infância e vida adulta. Crianças que sobrevivem ao nascimento prematuro são mais propensas a ter problemas cardiorrespiratórios, retardo mental, PC e deficiências auditiva e visual, quando comparadas às crianças nascidas a termo (14). Sabe-se que os bebês nascidos nas menores idades gestacionais apresentam o pior desfecho (15, 16).

Segundo dados da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, em estudo realizado em 2011-2012, com amostra populacional de 23.940 mulheres, a taxa de prematuridade brasileira foi de 11,5% (IC 95% 10,3%-12,9%). Dos nascimentos prematuros, 60,7% foram espontâneos, seguindo trabalho de parto prematuro (TPP) ou RUPREME pré-termo. Ainda, comparativamente aos partos ocorridos no termo, os partos prematuros espontâneos ocorreram mais comumente em mulheres adolescentes, com níveis mais baixos de escolaridade, nulíparas e com história prévia de morte fetal/neonatal ou de parto prematuro anterior (17).

No Brasil, em 2010, a prematuridade foi responsável por cerca de 28,7% da mortalidade neonatal precoce (antes dos 7 dias de vida) e 15,4% da mortalidade neonatal tardia (7-28 dias) (18).

As complicações neonatais estão relacionadas principalmente com a imaturidade pulmonar fetal e com a invasão microbiana da cavidade amniótica, esta última ocorrendo em cerca de 30% das gestantes com RUPREME pré-termo no início do quadro (1) e em 75% delas no momento do parto (19).

Uma das principais vias de infecção é através de bactérias ascendentes do trato vaginal, que podem invadir a cavidade amniótica e subsequentemente as membranas corioamnióticas (20, 21). Outros modos de invasão incluem: disseminação hematogênica pela placenta, contaminação durante procedimentos invasivos (amniocentese ou biópsia de vilos coriônicos) e invasão retrógrada da cavidade peritoneal pelas tubas uterinas.

A invasão microbiana da cavidade amniótica leva à inflamação histológica (infiltração tecidual de neutrófilos, macrófagos e linfócitos) (22) intrauterina, denominada de corioamnionite quando a inflamação atinge córion, âmnio e placenta. Com a progressão da inflamação, células imunes penetram os vasos sanguíneos e infiltram o cordão umbilical, resultando em funisite (23).

A resposta inflamatória pode produzir corioamnionite clínica ou levar à liberação de prostaglandinas, amadurecimento da cérvix, ruptura das membranas e nascimento prematuro.

O TPP pode resultar de uma resposta fetal e/ou materna à corioamnionite. Bactérias que invadem o espaço coriodesidual liberam endo e exotoxinas, que são reconhecidas por receptores *Toll-like* na superfície de leucócitos e células dendríticas, epiteliais e trofoblásticas (24, 25). Isso ativa a produção de citocinas e quimioquinas, tal como a interleucina (IL)-6, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dentro da decídua e das membranas fetais (26). As citocinas inflamatórias estimulam a produção de prostaglandinas e iniciam quimiotaxia, infiltração e ativação de neutrófilos, resultando em síntese e liberação de metaloproteases (27). As prostaglandinas estimulam contrações uterinas, enquanto as metaloproteases causam amadurecimento cervical e degradam as membranas corioamnióticas causando sua ruptura (28). Ainda, em gestações afetadas por corioamnionite, a resposta inflamatória fetal aumenta a produção do hormônio liberador de corticotrofina, tanto pelo hipotálamo fetal quanto pela placenta<sup>17</sup>, o que induz a produção de cortisol pela adrenal do feto, estimulando a síntese placentária de prostaglandinas e a contratilidade miométrial (29). A corioamnionite clínica se verifica quando a gestante apresenta febre, leucocitose, taquicardia, sensibilidade uterina e ruptura prematura de membranas (30).

A corioamnionite também pode ser subclínica ou histológica, que é usada para descrever casos com manifestação histológica da infiltração inflamatória, mas sem achados clínicos ou microbiológicos típicos. A corioamnionite histológica é a condição mais frequente, sendo encontrada em até 75% dos partos  $\leq$  30 semanas (3). Muitos desses casos podem ser o resultado de “inflamação intra-amniótica estéril” (na ausência de microrganismos demonstráveis e induzida por “sinais de perigo”, ou seja, mediadores liberados em condições de estresse, lesão ou morte celular que ativam o sistema imune inato) (31) ou do uso de técnicas microbiológicas pouco sensíveis (32).

Sendo assim, corioamnionite aguda é evidência de inflamação e não necessariamente de infecção intra-amniótica. A frequência da corioamnionite aguda é função inversa da IG de

nascimento, ressaltando o papel da inflamação aguda nos nascimentos prematuros precoces e nos abortos espontâneos de segundo trimestre (33).

Inflamação intra-amniótica é um fator de risco para parto pré-termo iminente e resultado perinatal adverso em mulheres com RUPREME pré-termo, mesmo na ausência de infecção intra-amniótica documentada (3).

#### **4 Patologia placentária na inflamação**

A placenta é composta de três estruturas principais: o disco placentário, as membranas corioamnióticas e o cordão umbilical. Se a infiltração de neutrófilos afeta o córion e o âmnion, o processo inflamatório é chamado de corioamnionite; se afeta a árvore vilosa, denomina-se vilite aguda; e se envolve o cordão umbilical (veia umbilical, artéria umbilical e geléia de Wharton) é chamado de funisite aguda (34). A placenta é a fusão das membranas fetais e do disco placentário com a mucosa uterina (decídua) para trocas fisiológicas (35). A decídua é de origem materna, e as membranas corioamnióticas e a árvore vilosa são de origem fetal.

A procedência do processo inflamatório pode ser determinada pela origem dos neutrófilos infiltrantes, se maternos ou fetais. Neutrófilos não estão comumente presentes nas membranas corioamnióticas, migrando da decídua materna para as membranas no caso de corioamnionite. Ainda, neutrófilos maternos normalmente circulam no espaço interviloso e, por gradiente quimiotático, migram em direção a cavidade amniótica, infiltrando a placa coriônica da placenta que normalmente é destituída de tais células. Desse modo, inflamação da placa coriônica, exceto se vasculite, também é resposta inflamatória materna. Assim, neutrófilos na corioamnionite aguda são de origem materna (36). Em contrapartida, a inflamação do cordão umbilical e dos vasos da placa coriônica da placenta é de origem fetal (37), visto que os neutrófilos, para alcançarem a veia e as artérias umbilicais, devem migrar da circulação fetal para as paredes destes vasos.

#### **5 Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal**

A maioria dos fetos expostos a corioamnionite desenvolve uma resposta inflamatória



sistêmica conhecida como FIRS, que ocorre pelo contato direto do feto com o líquido amniótico (LA) infectado e/ou pela transferência de células inflamatórias através da circulação útero-placentária. As portas de entrada das bactérias da cavidade amniótica para o feto incluem o trato respiratório, pele e ouvidos, também pelas conjuntivas dependendo da IG. A invasão das mucosas fetais pode proporcionar uma resposta inflamatória localizada (dermatite, pneumonite) (38) e, após atingir a circulação fetal, pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica.

FIRS foi originalmente descrita em gestações complicadas por TPP e RUPREME pré-termo e foi definida operacionalmente como  $IL-6 > 11pg/mL$  no plasma fetal. Fetos com FIRS tem maior taxa de morbidade neonatal severa: síndrome de angústia respiratória, sepse neonatal presumida ou comprovada, pneumonia, displasia broncopulmonar, HPIV, LPV e enterocolite necrotizante (5) e um intervalo cordocentese-nascimento menor (5, 28).

O trabalho original sobre FIRS foi baseado em amostras de sangue fetal obtidas por cordocentese (5, 28). Muitos dos seus achados foram confirmados por estudos no cordão umbilical ao nascimento, que demonstraram aumento das citocinas pró-inflamatórias e sua relação com sepse clínica ou presumida (39-41). Sendo assim, o anatomopatológico do cordão é uma abordagem alternativa para determinar se a inflamação fetal estava presente antes do nascimento ou não. Funisite e vasculite coriônica são os marcadores histopatológicos da FIRS (42). Outra abordagem para detecção de FIRS é a mensuração de proteína-C reativa no cordão umbilical, que está elevada em pacientes com infecção intra-amniótica, funisite e sepse neonatal congênita (43). Adicionalmente, segundo alguns autores, como neutrófilos no LA são predominantemente de origem fetal, a contagem de leucócitos no líquido poderia ser usada como um índice indireto de inflamação fetal (44). No entanto, utilizando técnicas de extração de DNA e DNA 'fingerprinting', há evidências recentes de que, em mulheres com infecção e/ou inflamação intra-amniótica, os neutrófilos no LA podem ser de origem predominantemente fetal ou materna, ou uma mistura de neutrófilos fetais e maternos, indicando que tanto o feto quanto a mãe podem contribuir para os mecanismos de defesa do hospedeiro contra a infecção intra-amniótica (45).

Estudos com amniocentese e cordocentese na RUPREME pré-termo indicam que 30% dos pacientes com invasão microbiana da cavidade amniótica tem hemocultura positiva para tais microrganismos (5, 28). Resultados parecidos são encontrados com a cultura para micoplasmas genitais no cordão umbilical no momento do nascimento (46). Contudo, em

estudos pediátricos, a frequência relatada de invasão microbiana congênita do feto é menor, provavelmente devido a vários fatores: a bacteremia pode não ser contínua no período neonatal, o tamanho do inóculo pode ser pequeno e levar a maior taxa de hemoculturas negativas e à falta de detecção de micoplasmas genitais (microrganismos mais comuns) por falta de meios especiais de cultura ou por sua cultura não ser rotina nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (47).

A FIRS pode, então, ser categorizada como clínica (IL-6 no plasma fetal >11pg/ml) (5) ou subclínica (definida histologicamente por funisite e vasculite coriônica) (6, 42).

Corioamnionite, em conjunto com FIRS associada, é um antecedente do TPP e um dos principais colaboradores para a morbidade neonatal grave (26, 27, 48, 49). A funisite é considerada uma resposta inflamatória do feto e está associada com ativação endotelial, um mecanismo-chave no desenvolvimento do dano orgânico (4). É provável que a ativação do endotélio não seja limitada ao cordão umbilical, mas envolva outros órgãos fetais, possivelmente levando ao dano e predizendo resultados adversos (4). Neonatos com funisite estão em risco aumentado para sepse neonatal e prejuízos a longo prazo, tal como displasia broncopulmonar (43) e PC (50).

Finalmente, a invasão microbiana fetal pode fazer com que a FIRS progrida à disfunção multiorgânica, choque séptico e até morte intrauterina na ausência de interrupção oportuna da gestação (6).

Já se sabe que em mais de 50% dos casos de RUPREME pré-termo os fetos desenvolverão FIRS (5,7) Identificá-la, portanto, torna-se importante no manejo das complicações neonatais.

## **6 Coração e Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal**

Na FIRS, o coração é um dos principais órgãos-alvo da ativação imunológica sistêmica e, ao ser atingido, colabora para gerar as complicações relativas à Síndrome (7).

O termo FIRS foi criado em 1997 para indicar a correspondência fetal da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS, por sua sigla em inglês) que foi originalmente descrita em adultos (5). A Tabela 1 compara os critérios diagnósticos de SIRS e FIRS. Considerando que não é possível medir os sinais vitais do feto (com exceção da FC fetal), o diagnóstico da FIRS só pode ser feito pela medida plasmática de IL-6 > 11 pg/mL, coletada

por procedimento invasivo intraútero (amniocentese ou cordocentese), ou, no pós-natal, pela identificação de funisite e/ou vasculite coriônica (42).

Tabela 1. Comparação entre os diagnósticos de SIRS e FIRS

SIRS <sup>51,52</sup>	FIRS <sup>5,28</sup>
Dois ou mais dos seguintes:	Pelo menos um dos seguintes:
1. Temperatura > 38°C ou < 36°C	1. IL-6 >11 pg/mL no plasma fetal
2. Frequência cardíaca > 90 bpm	2. Corioamnionite histológica ou funisite
3. Frequência respiratória >20 bpm ou PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg	
4. Leucócitos >12.000 ou < 4000 células/mm <sup>3</sup> ou >10% células imaturas	

Modificado de Mastroia, 2016 (53)

A SIRS resulta da resposta sistêmica à infecção e se caracteriza pela ativação e amplificação de várias vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, o que culmina em disfunção progressiva e sequencial de diversos sistemas de órgãos (desde distúrbio fisiológico de grau leve em determinado órgão, até falência franca de múltiplos órgãos e morte). Depressão miocárdica é uma manifestação bem reconhecida da disfunção orgânica na SIRS, sendo responsável por grande parte da morbimortalidade associada (51).

Evidências sugerem que a inflamação intrauterina resulta em função cardíaca fetal anormal. Em estudos com humanos, a inflamação intrauterina tem sido associada ao aumento da complacência do VE (7), o que se acredita ser uma compensação para manter o débito do VE, similarmente ao mecanismo identificado em adultos com sepse. Nos primeiros dias de choque séptico em adultos, ocorre depressão miocárdica, caracterizada por dilatação ventricular, diminuição da fração de ejeção (FE) do VE e índice cardíaco normal ou aumentado.

Com efeito, a dilatação ventricular aguda é observada com maior frequência nos sobreviventes, como forma de manter o volume sistólico apesar da perda importante de contratilidade miocárdica (54). No adulto com choque séptico, a função do ventrículo direito (VD) não é concordante com a do VE (7, 55). Usualmente, existe uma pós-carga baixa no VE associada com hipotensão sistêmica, enquanto a pós-carga do VD está aumentada devido ao aumento da resistência vascular pulmonar associada à síndrome de angústia respiratória do adulto (7, 55). Esta síndrome não existe na vida intrauterina e a hipotensão sistêmica fetal só

ocorre em casos severos, previamente à morte fetal (6, 7, 55). A explicação mais provável sobre depressão miocárdica induzida por sepse é a ação de fatores solúveis, tal como produtos bacterianos e citocinas, que estão elevados na circulação de pacientes com choque séptico (55, 56). Do ponto de vista cardiovascular do feto, as alterações hemodinâmicas secundárias à capacidade de adaptabilidade se baseiam na possibilidade de depressão miocárdica fetal pós-reação inflamatória (7, 55, 56) e, similarmente, a explicação mais provável é a ação de fatores solúveis, tal como produtos bacterianos e citocinas, que se encontram elevados no sangue do cordão de fetos infectados (7, 56).

Corroborando tais observações, estudos em animais demonstraram velocidades de fluxo sanguíneo da aorta descendente diminuídas em fetos de ratos após administração intracervical de lipopolissacarídeos (LPS) nas fêmeas prenhas (57). Em fetos de camundongos, exposição intra-amniótica a LPS causou inflamação e prejuízo na contratilidade e relaxamento do tecido miocárdico (58), além de aumento da pós-carga cardíaca e diminuição do débito cardíaco (59). Em filhotes RNs de ratos, a corioamnionite induzida por exposição intracervical aos LPS causou diminuição na FC (57).

Estudos *in vitro* demonstraram que o tratamento de cardiomiócitos imaturos com LPS por 72h estimulou a produção de moléculas inflamatórias dentro dos cardiomiócitos e causou sua perda, o que foi reversível com inibição de NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B) (60). Assim, a exposição à inflamação intrauterina além de afetar a função cardíaca, também pode prejudicar o desenvolvimento do miocárdio, com prováveis consequências deletérias a longo prazo.

Em modelos animais de sepse (61), anticorpos monoclonais contra TNF- $\alpha$  mostraram prevenir a dilatação ventricular induzida por LPS e a redução da contratilidade miocárdica. Há evidências de que TNF- $\alpha$  possa induzir apoptose em monócitos cardíacos (62).

Recém-nascidos pós-exposição à inflamação/infecção intra-amniótica apresentaram FC maior e pressão arterial (PA) diastólica e média diminuídas, o que poderia contribuir para a injúria cerebral em neonatos expostos à corioamnionite. Os níveis de IL-6 no cordão se correlacionaram inversamente com os níveis de PA sistólica, média e diastólica (9). E hipotetizou-se que estas alterações pressóricas talvez estivessem presentes já *in utero*, predispondo tais fetos à injúria cerebral perinatal.

## **6.1 Avaliação da adaptação cardiovascular fetal**

Enquanto a ecografia da morfologia cardíaca fetal já está incorporada na rotina do acompanhamento pré-natal, os métodos de mensuração da função cardíaca fetal são considerados tecnicamente desafiadores, mas promissores no sentido de integrar a vigilância de fetos em gestações de alto risco.

Entre os 3 principais parâmetros do Doppler espectral convencional utilizados para estimar a função cardíaca fetal encontram-se: a razão E/A, as vias de saída e o índice de performance miocárdica (índice Tei). A razão E/A reflete parcialmente a pré-carga, as vias de saída refletem a pós-carga cardíaca e, geralmente, os dois são avaliados conjuntamente. O índice Tei é considerado um marcador da função cardíaca global (63).

O período de enchimento ventricular tem 2 fases: a precoce (onda E) que depende do relaxamento ventricular, e a tardia (onda A) que se deve à contração atrial (64). A morfologia das ondas Doppler obtidas pela avaliação das válvulas atrioventriculares dos fetos é diferente da de neonatos, crianças e adultos (65). No feto, a razão E/A aumenta com a IG e há predomínio da onda A durante a vida intrauterina (Tabela 2), enquanto a onda E predomina nas crianças e adultos. Se as considerações técnicas forem seguidas (corte de quatro câmaras, ângulo de insonação  $< 20^\circ$ , amostra do Doppler de 2-3 mm e localizada imediatamente distal à valva Mitral e ausência de movimentos fetais), a variação interobservador é menor que 10% (66,67). Outro parâmetro usado para avaliar a função diastólica é a medida das integrais de velocidade e tempo que representam as áreas abaixo das curvas das ondas E e A (7).

Tabela 2. Valores normais do E/A segundo a literatura revisada

Referência	IG (sem)	Razão E/A Mitral
Fernández Pineda et al (2000) <sup>65</sup>	17-26	0,625
	27-32	0,724
	33-40	0,815
Romero et al (2004) <sup>7</sup>	NI	E: 13,6 - 20,7 cm/s
		A: 19,8 - 29,5 cm/s
Barberato et al (2006) <sup>68</sup>	20-25	0,652
	26-33	0,680
	34-37	0,695
Hernandez-Andrade (2012) <sup>63</sup>	16-37	E: 16 - 45/50 cm/s
		A: 30 - 45/50 cm/s

NI: não informado.

Modificado de Letti 2010 (8)

Fetos com Restrição de Crescimento Fetal (RCF) secundária à insuficiência placentária têm menores picos de velocidade E, A e E/A (69-71). Na Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, há relato de diferenças nas relações E/A entre doadores e receptores antes do tratamento endoscópico (72). E, em diabéticas não controladas, há descrição de relações E/A diminuídas, principalmente do VD (73).

As vias de saída do fluxo cardíaco (aórtico e pulmonar) representam resistência periférica a dois sistemas vasculares diferentes. O sangue ejetado pelo VE é encaminhado, através da Aorta, para a parte superior do corpo e cérebro do feto. Alterações na resistência tecidual dessa região são refletidas principalmente no VE. E o fluxo ejetado pelo VD é direcionado, através da artéria Pulmonar, principalmente para a parte inferior do corpo fetal, circulação pulmonar e placenta. Então, aumento de resistência placentária repercute especialmente no VD (63). Muitas medidas podem ser avaliadas, tais como: pico de velocidade sistólica, tempo de aceleração, integral do tempo de velocidade, tempo de ejeção (TE) e índices de resistência (IR) e pulsatilidade (IP), além da estimativa do débito cardíaco ao combinar medidas de velocidade e área dos vasos com a frequência cardíaca fetal (FCF).

O índice Tei (ou índice de performance miocárdica) representa um método não invasivo de avaliação da função cardíaca fetal global, de utilidade pré-natal já demonstrada (8, 74). Sua alteração provavelmente representa os estágios iniciais da adaptação cardíaca a diferentes insultos perinatais. Consiste na relação entre a duração do período isovolumétrico - composto dos períodos de contração e de relaxamento - e a duração do TE nos ventrículos cardíacos. O TE do VE é medido do início da abertura até o início do fechamento da valva Aórtica (Figura 2). Assim, uma disfunção cardíaca se apresenta com incremento do período isovolumétrico e redução do TE, resultando no aumento do índice Tei (75).

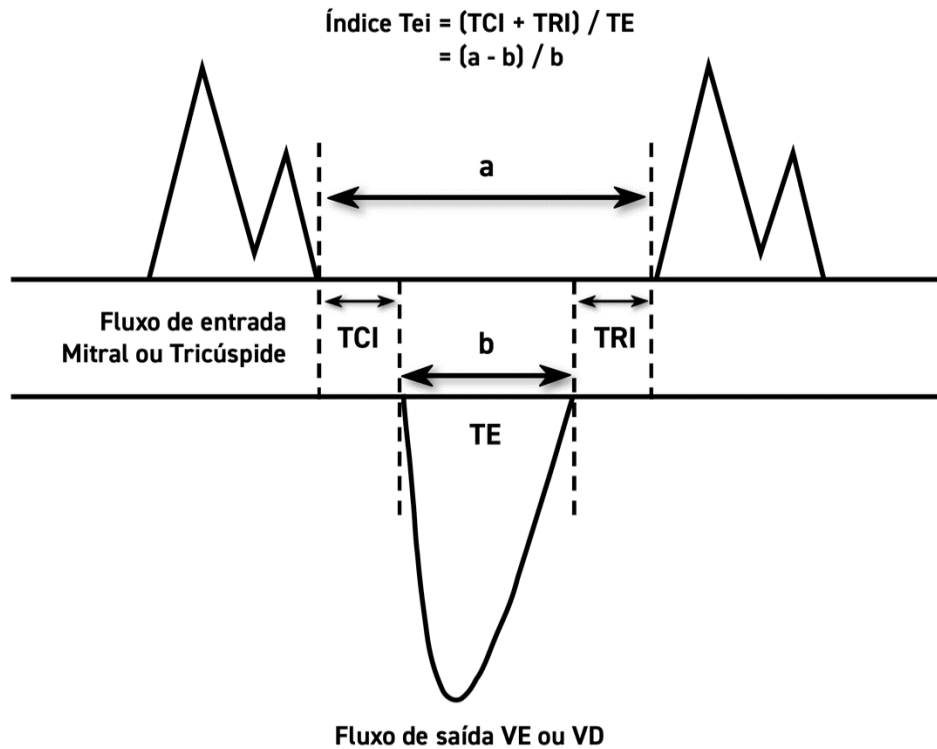


Figura 2. Como calcular o Tei (modificada de Pellett, 2004) (76)

Os valores de Tei e do TE do VE em fetos normais mostram-se variados na literatura (Quadro 2).

Para o cálculo original, Tei C et al. (77, 78), em 1995, propuseram a aquisição das ondas espectrais em diferentes imagens e, assim, diferentes ciclos cardíacos: primeiro, abaixo das valvas atrioventriculares (Mítral no caso do VE) para registrar o formato de onda E/A e calcular os períodos isovolumétricos e, segundo, nas vias de saída (Aorta no caso do VE) para registro do TE. Para melhorar a performance e diminuir a variabilidade dos valores, Friedman et al. (79) sugeriram avaliar todos os parâmetros do Tei do VE no mesmo ciclo cardíaco já que a Aorta emerge muito próximo da valva Mítral. Melhoramentos deste índice ainda foram propostos por Raboisson et al. (80), que utilizaram o ‘click’ (imagem do eco Doppler) da abertura da valva aórtica para limitar o TE, e por Hernandez-Andrade et al. (74), que propuseram o índice Tei-modificado no VE, colocando o cursor no início dos ‘clicks’ de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica para definir melhor os três períodos de tempo necessários para o cálculo do índice Tei e assim diminuir a variabilidade inter e

intraobservador. Tal abordagem pode ser aplicada ao VE ao longo de toda a gestação, mas no VD somente pode ser usada antes das 20 semanas de IG, pois, após este período gestacional, ocorre um aumento na distância entre as valvas tricúspide e pulmonar impedindo sua inclusão na mesma amostragem do Doppler. Assim, as diferenças encontradas nos valores do índice Tei do VE e de seus componentes podem ser explicadas, pelo menos em parte, pelo emprego de diferente metodologia na aquisição das ondas. Diferentes maneiras de se obter o índice Tei (pela medida dos intervalos individuais ou pela subtração do TE a partir do intervalo intermitral) também pode ajudar na divergência dos resultados. Ainda, algumas condições técnicas podem atrapalhar a reprodutibilidade se não forem respeitadas: posicionamento da amostragem (3-4 mm, incluindo folhetos das valvas) e ângulo de insonação do Doppler (deve ser  $< 20^\circ$ ), a velocidade de varredura (deve ser a mais rápida), o ganho do Doppler (deve ser reduzido), filtro de parede (deve ser alto) e a ausência de movimentos fetais. Por fim, usando os 'clicks' das valvas e as premissas técnicas descritas, a reprodutibilidade dos diferentes componentes do índice Tei do VE é maior que 0,8 (74).



Quadro 2. Valores normais do índice Tei segundo a literatura revisada

REFERÊNCIAS	ABORDAGEM	IG (sem)	Tei	TE VE (cm/s)
Tsutsumi et al. (1999) <sup>81</sup>	Ondas diferentes	18-26 27-33 34-40	0,62 ± 0,07 0,51 ± 0,04 0,43 ± 0,03	NI
Eidem et al. (2001) <sup>82</sup>	Ondas diferentes	20-40 (28)	0,36 ± 0,06	183
Mori et al. (2001) <sup>83</sup>	Ondas diferentes	20-39 (26)	0,34 ± 0,07	179 ± 10
Falkensammer et al. (2001) <sup>84</sup>	Ondas diferentes	24-34	0,41 ± 0,05	NI
Friedman et al. (2003) <sup>79</sup>	Mesma onda Doppler	18-31	0,53 ± 0,13	173 ± 16
Raboissson et al. (2003) <sup>80</sup>	Mesma onda Doppler 'click' Aórtico	19-35 (24)	0,37 ± 0,07	171
Ichizuka et al. (2005) <sup>85</sup>	Ondas diferentes	22-37	0,29 (0,10-0,56)	NI
Barberato et al. (2006) <sup>68</sup>	Mesma onda Doppler	20-25 26-33 34-37	0,39 ± 0,02 0,44 ± 0,02 0,48 ± 0,02	189 ± 3 185 ± 3 172 ± 5
Hernandez-Andrade et al. (2007) <sup>64</sup>	Mesma onda Doppler 'click' Aórtico e Mitral	19 39	0,35 ± 0,02 0,37 ± 0,03	175 (159-195)
Van Mieghem et al. (2009) <sup>72</sup>	Mesma onda Doppler 'click' Aórtico e Mitral calipers outra posição	20-36	0,34 ± 0,05	180 ± 10
Letti Muller et al. (2010) <sup>8</sup>	Mesma onda Doppler	25-33	0,51 ± 0,96	183 ± 16
Ghawi et al. (2013) <sup>86</sup>	Ondas diferentes	2º trim 3º trim	0,45 ± 0,1 0,48 ± 0,1	0,17 ± 0,01 m/s 0,17 ± 0,01 m/s

NI: não-informado

A maioria dos autores (72, 80, 83-85) concorda que a IG não influencia o índice Tei. Hernandez-Andrade et al. (64) encontraram pequeno incremento do índice Tei (0,35 para 0,37) e diminuição do TE do VE com aumento da IG, embora a significância estatística não

tenha sido descrita neste trabalho. E Barberato et al. (68) encontraram relação crescente entre o Tei e a IG, devido a uma progressiva diminuição do TE do VE, mas houve considerável sobreposição de valores entre os grupos de IG.

Também não parece haver alteração significativa do índice Tei com a FCF (64, 68, 78, 79), embora a mesma possa influenciar nos seus três componentes TE, Tempo de Contração Isovolumétrica (TCI), Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRI) isoladamente (64). Recomenda-se sempre estimar a FCF, e se uma diferença maior que 10 batimentos/min for encontrada em dois registros diferentes, uma nova estimativa do Tei deve ser realizada.

Van Mieghem (72), mostrou que o Tei-modificado correlaciona-se forte e inversamente com a fração de ejeção, assim como na cardiologia de adulto, e tem menor variabilidade inter e intraobservador quando aplicados na medicina fetal.

Como os estudos de Hernandez-Andrade et al. (64) e Van Mieghem et al. (72), muito comparáveis em vários aspectos, obtiveram o valor de 0,43 como percentil 95 para o índice Tei, os últimos autores (72) propuseram fixar esse valor como limite superior da normalidade na segunda metade da gestação.

Há relatos de que diferentes agravos perinatais, como RCF (87,88), DMG com pobre controle glicêmico (89) e Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (90, 91), mostram alteração precoce do índice Tei e de seus componentes, e que tal elevação se mantém ao longo da deterioração fetal.

## **6.2 Disfunção cardíaca na RUPREME pré-termo**

Os avanços na qualidade de imagem da ultrassonografia obstétrica e o desenvolvimento de novos métodos para avaliação anatômica funcional dos órgãos fetais, atualmente, podem ajudar a identificar de maneira não-invasiva, fetos em risco de FIRS em pacientes com RUPREME pré-termo (53).

Estudos apontaram que os fetos com RUPREME pré-termo têm alterações nos parâmetros utilizados para avaliar a função diastólica do coração, sugerindo uma maior distensibilidade do VE (6, 7), especificamente uma maior razão E/A em ambos os ventrículos e uma maior razão E/A das integrais velocidade-tempo no VE que os fetos normais (7). Segundo Romero et al. (7), os fetos com infecção intra-amniótica documentada apresentaram achados similares no VE, mas não no VD; não se sabe exatamente porque os achados não são

foram reprodutíveis no VD. Segundo Di Naro et al. (92), avaliando a função miocárdica através do Doppler tecidual e da taxa de deformação, os fetos com infecção intra-amniótica apresentaram prejuízo das performances sistólica e diastólica do VD, caracterizado por aumento da complacência diastólica (aumento taxa E/A, taxa de deformação diastólica inicial aumentada comparada com fetos-controle), função contrátil sistólica diminuída (deformação sistólica e taxa de deformação diminuídas) e discinesia miocárdica longitudinal.

O estudo de Letti Müller e cols. (8), utilizando o índice Tei, evidenciou que há disfunção cardíaca nos fetos das gestantes com RUPREME pré-termo. O índice Tei foi mais alto que no grupo controle ( $0.63 \pm 0.13$  vs.  $0.51 \pm 0.10$ ,  $p= 0.007$ ). Enquanto não houve diferença nos tempos isovolumétricos, o TE do VE foi significativamente mais curto no grupo da RUPREME pré-termo ( $164 \pm 17$  ms vs.  $184 \pm 16$  ms,  $p= 0.003$ ).

## 7 Cérebro e Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal

Na circulação fetal, o sangue ricamente oxigenado que vem da placenta, via veia umbilical, passa do ducto venoso quase que diretamente para o átrio esquerdo através do átrio direito e forame oval e, então, se dirige do VE para o cérebro fetal através da aorta ascendente. A ACM é vaso de notável importância porque irriga grande parte de cada hemisfério cerebral (Figura 3). Assim, se pressupõe que alterações no VE repercutam intrinsecamente no cérebro fetal e vice-versa.

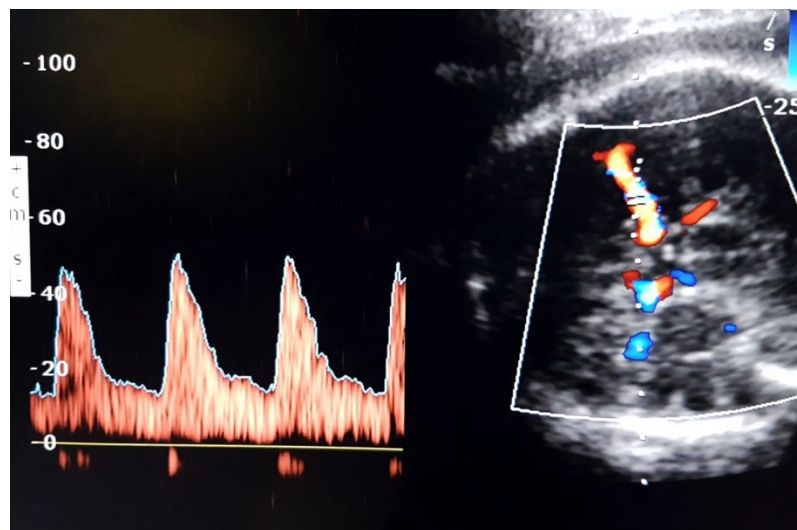


Figura 3. Artéria cerebral média

Há fortes evidências epidemiológicas associando inflamação intrauterina com injúria cerebral perinatal (HPIV, LPV, PC) (30, 93-95). Dammann e Leviton (96, 97) encontraram um risco aumentado de HPIV e dano à substância branca em prematuros nascidos após infecção intra-amniótica (ou corioamnionite clínica). Zupan e cols. (11) encontraram risco aumentado para LPV associado com RUPREME e infecção intra-amniótica. Perlman e cols. (98) encontraram que LPV cística estava associada com dois fatores de risco: RUPREME prolongada (OR 6,6) e RUPREME pré-termo (OR 6,8). Alexander e cols. (99) encontraram risco aumentado para HPIV, LPV e convulsões (OR 2,8, 3,4 e 2,9 respectivamente) em prematuros nascidos após infecção intra-amniótica. E na meta-análise de Wu e Colford (100), o RR foi de 1.6 para PC (embora sem significância estatística) em prematuros nascidos após infecção intra-amniótica. Ainda, em RNs muito prematuros, a exposição à corioamnionite histológica foi associada a maior risco de desfechos neurológicos e cognitivos ruins aos 2 (101) e aos 8 anos de idade-corrigida (102), à maior incidência de atraso na fala e deficiência auditiva aos 18 meses de idade-corrigida (103), e a perturbações no espectro do autismo (104) e esquizofrenia (105).

Em estudos com animais, citocinas inflamatórias liberadas durante o curso de inflamação intrauterina são sugeridas como possível causa de injúria cerebral (106). Exposição à LPS causou: lesões periventriculares em forma de cariorrexis de células gliais e desorganização da substância branca em filhotes de coelhos (107); dano à substância branca subcortical, em forma de astrocitose, e diminuição de oligodendrócitos em fetos de ovelhas (107); dano difuso e LPV focal na substância branca em fetos de cordeiros (109); diminuição da mielinização, provavelmente por diminuição de oligodendrócitos, na prole de ratas prenhas (110); aumento de fluxo e pressão na carótida de cordeiros prematuros (111); aumento da expressão de RNAm na substância branca periventricular e subcortical e dano vascular periventricular e hemorragia 48-96 h pós exposição a LPS (111), e aumento da perfusão cerebral após 4 e 5 dias de exposição à infecção em fetos de ovelhas (112).

Os mecanismos propostos para injúria cerebral induzida por citocinas inflamatórias são os seguintes:

- a) Efeito direto na vasculatura cerebral causando hipoperfusão e isquemia cerebral (113),
- b) Ativação de coaguladores sanguíneos resultando em trombose capilar e necrose da substância branca (114),

- c) Ativação da micróglia, causando efeito tóxico direto nos oligodendrócitos e mielina via produção microglial de citocinas pró-inflamatórias, perda neuronal e prejuízo da orientação neuronal (115-117), e também gerando radicais livres que causam morte de oligodendrócitos imaturos (95, 118),
- d) Aumento da permeabilidade da barreira cerebral sanguínea, permitindo passagem direta de produtos microbianos e citocinas para dentro do tecido cerebral (119, 120).

### **7.1 Hemodinâmica coração-cérebro na corioamnionite**

Os distúrbios da hemodinâmica sistêmica e cerebral evidenciados em RNs prematuros expostos à corioamnionite e citocinas inflamatórias aumentadas podem representar uma continuidade do processo inflamatório iniciado intraútero (7, 121).

Corioamnionite foi associada a prejuízo da função cardíaca no feto e no RN (7, 9) podendo comprometer o fluxo sanguíneo cerebral. Prematuros de muito baixo peso expostos à corioamnionite apresentam PAs mais baixas e concentrações sanguíneas de mediadores inflamatórios mais altas (9, 10). Na presença de inflamação, a função cardíaca do RN está alterada (9), a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral pode ser menor (57) e a liberação de oxigênio cerebral está alterada (12) sugerindo que o fluxo cerebral e/ou a auto-regulação do fluxo cerebral estão prejudicados. No entanto, ainda há dados limitados embasando esta proposição (10, 12).

A auto-regulação cerebral é a habilidade de manter o fluxo sanguíneo cerebral constante ao longo de um intervalo fisiológico de pressões arteriais, relacionadas à constrição e dilatação dos principais vasos de capacitância da circulação cerebral. Em PAs acima ou abaixo do platô auto-regulatório, o fluxo cerebral aumenta ou diminui linearmente com a PA, o que é denominado de fluxo passivo de pressão (122). A auto-regulação parece ocorrer nas primeiras 120h após o nascimento de prematuros (123,124), e sua importância está relacionada à vulnerabilidade cerebral, à injúria isquêmica e hemorrágica (122, 125, 95).

Há descrições de que tanto a hipotensão (126, 127) quanto a inflamação placentária<sup>94</sup> podem aumentar o risco de HPIV nos RNs prematuros.

É possível que os fetos incapazes de obter maior distensibilidade cardíaca não consigam manter o volume sistólico e o trabalho cardíaco e portanto não alcancem uma

adequada perfusão cerebral, resultando em hipotensão e isquemia cerebral *in útero*, ambiente ideal para desenvolvimento da LPV (6, 7).

No estudo de Yanowitz et al. 2002, RNs prematuros foram avaliados dentro das primeiras horas após o nascimento e nem corioamnionite nem concentrações elevadas de citocinas foram associadas com alterações nas velocidades de fluxo sanguíneo no Doppler da ACM. RNs com corioamnionite apresentaram FC maior e PAs média e diastólica menores. A PA diminuída e o débito cardíaco aumentado em RNs com inflamação placentária sugerem que a resistência vascular sistêmica era menor nos RNs pós corioamnionite (9). Foi especulado que essas alterações hemodinâmicas, que incluem PA diastólica e média diminuídas, pudessem estar presentes no útero também e, assim, predispor tais fetos à injúria cerebral perinatal. Ainda, há evidência cumulativa de que o cérebro do RN pré-termo doente mostra autoregulação cerebrovascular prejudicada e assim pode ser altamente vulnerável mesmo a pequenas diminuições na pressão sanguínea sistêmica (95).

No modelo animal (57), a injeção intracervical de LPS, produziu inflamação placentária e aumento discreto na velocidade do fluxo sanguíneo aórtico relacionado à gestação. Os filhotes RNs expostos a este ambiente, apresentaram significativamente menor FC e, na ACM, menor velocidade de fluxo sanguíneo e maiores IR e IP. Os autores desse estudo acreditam que a patogênese da LPV corioamnionite-associada envolva isquemia cerebral fetal resultante da diminuição *in utero* do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, não conseguiram provar esta teoria com o delineamento adotado. Embora os fetos expostos aos LPS fossem capazes de compensar *in útero*, talvez o estresse adicional do nascimento possa ter revelado alterações hemodinâmicas inerentes. Segundo os autores, a pequena diminuição no fluxo sanguíneo cerebral neonatal isoladamente pode não resultar em LVP devido à presença de extração reserva de oxigênio cerebral. Entretanto, em face do dano citocinamediado, o cérebro pode ser menos capaz de extrair o oxigênio adicional necessário, e este nível de fluxo sanguíneo pode então ser inadequado para liberação de nutrientes e contribuir para o desenvolvimento da LPV (57).

A administração intra-amniótica de LPS em ovelhas prenhas, além de aumentar a resistência e diminuir o fluxo pulmonar fetal, reduziu o conteúdo arterial de oxigênio na carótida de fetos e causou um aumento transitório no fluxo sanguíneo cerebral fetal, que pode refletir um aumento na demanda metabólica cerebral induzido pela inflamação (112).

## 8 Conduta na Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo

Em nosso meio, o manejo da gestante com RUPREME pré-termo com IG entre 23/24 sem e < 34 sem, sem trabalho de parto e sem sinais de infecção ou acometimento fetal, é expectante em regime de internação hospitalar, pois neste momento as complicações da prematuridade são responsáveis pela maior parte da mortalidade e da morbidade (disfunção respiratória, HPIV, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, ducto arterioso patente) neonatais (128) (Figura 4).

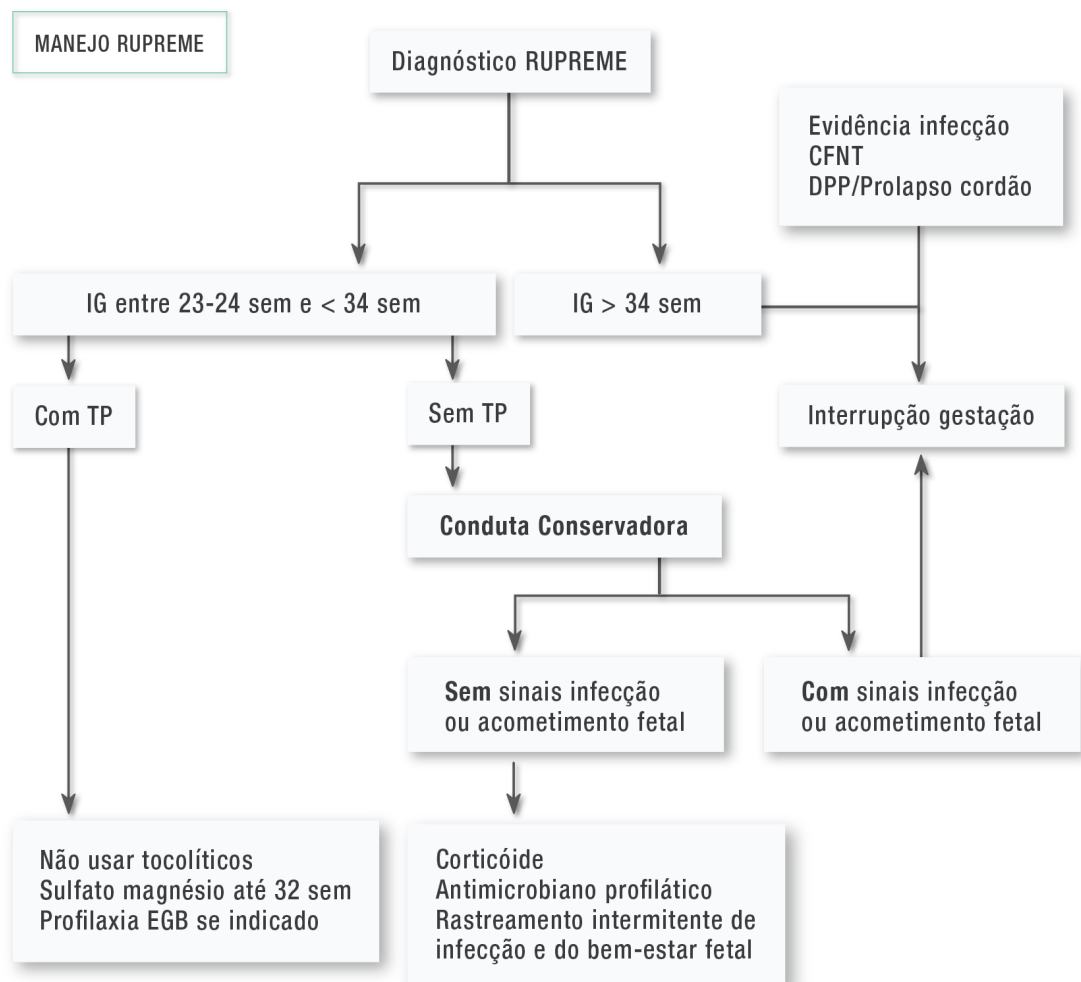


Figura 4. Manejo da Rupreme (Adaptado de Rotinas em Obstetrícia, 2017) (128)

Entretanto, o manejo expectante da RUPREME pré-termo traz potenciais riscos de infecção para a gestante e o feto, incluindo o desenvolvimento de corioamnionite, sepse materna e neonatal, e endometrite pós-parto. Além disso, tanto a infecção quanto a inflamação intrauterinas têm sido associadas a desfechos neonatais adversos tais como: morte neonatal, LPV, HPIV, PC e displasia broncopulmonar (129, 130). Por fim, podem ser incluídas entre as possíveis complicações gestacionais, a compressão e o prolapso de cordão umbilical e o descolamento prematuro de placenta (131), que podem causar asfixia fetal.

A maioria das gestantes com RUPREME pré-termo evolui para o parto na primeira semana após a ruptura, mesmo com uso de antibiótico profilático (132). A duração do período de latência se correlaciona inversamente com a IG na ruptura (133). No entanto, a incidência de corioamnionite aumenta significativamente com a diminuição da IG (129). Para uma dada IG, a latência prolongada após RUPREME entre 23 e 34 semanas não piora o prognóstico neonatal (sobrevivência sem morbidade severa e sepse de início precoce) (134-136). Inclusive, Drassinower et al. (137) encontraram que latências > 4 semanas estão associadas à redução do risco de sepse, o que condiz com a observação de que a infecção aguda pré-natal está associada a uma latência pequena para parto e sepse de início precoce (138). Diversamente, Walker et al. (139) encontraram aumento do risco de morte e de morbidade para latência > 28 dias comparada com latência de 1-7 dias após controle para IG no nascimento. No entanto, latências  $\geq$  28 dias geralmente ocorrem nas pacientes com rupturas de membranas mais precoces (especialmente < 24 sem), que têm os piores desfechos (140).

Em RNs de muito baixo peso, apesar de ocorrer prolongamento significativo da gestação em muitos casos após RUPREME pré-termo, o prognóstico neonatal permanece pobre. Abaixo de 25 semanas, a mortalidade neonatal é de 75% por hipoplasia pulmonar e 69% dos sobreviventes têm sérias sequelas. Mesmo com o uso de antibióticos, os riscos de infecção intra-amniótica e de sepse neonatal permanecem altos (141).

Assim, na RUPREME pré-termo entre 23-24 semanas e 34 semanas de IG, o feto imaturo será beneficiado pela continuidade da gestação, que resulta em uma redução significativa da morbidade relacionada à IG, mas esse benefício precisa ser pesado com os riscos potenciais de complicações associadas à RUPREME pré-termo, especialmente os riscos de infecção. O manejo ótimo de gestações complicadas por RUPREME pré-termo permanece indefinido e controverso, principalmente com IG entre 32 e 34 semanas de gestação.



O parto imediato de mulheres com RUPREME pré-termo é clinicamente apropriado no contexto de infecção intrauterina, descolamento de placenta, avaliação fetal não-tranquilizadora ou alto risco de prolapso de cordão.

A interrupção da gestação com RUPREME pré-termo sem evidência de complicações deve ser considerada para todas as pacientes com IG  $\geq 34 + 0$  semanas, pois os riscos de corioamnionite passam a ser maiores quando comparados aos riscos de problemas respiratórios neonatais (128, 142).

Componentes do manejo expectante para RUPREME pré-termo entre 23-24 e 34 semanas:

- Uso do Corticosteróide: diminuem em 30-60% a morte neonatal, a disfunção respiratória, a HPIV e a enterocolite necrosante, sem aumento na infecção materna ou neonatal (128, 143, 144);
- Profilaxia de estreptococos do grupo B: indicada em todas as gestantes com rastreamento positivo, ou se o estado for desconhecido, e existir previsão de nascimento nas próximas horas. Na conduta expectante, a profilaxia será administrada somente no momento do TP (128, 145);
- Uso de antimicrobianos: usados de maneira profilática nos casos sem evidência de infecção intra-amniótica com os objetivos de aumentar a latência até o parto, reduzir o risco de corioamnionite, de complicações neonatais (infecção, enterocolite necrosante e hemorragia intracraniana) e de necessidade de uso de surfactante (128, 146). No HCPA, o uso do antibiótico (ATB) profilático é rotina desde março de 2017. No entanto, segundo Gomez e Romero et al. (147), em gestantes com RUPREME pré-termo, o uso de ATB profilático: raramente erradicou a infecção intra-amniótica quando administrado, a inflamação intra-amniótica ocorreu em um terço das pacientes que inicialmente não a tinham e, em um subgrupo de pacientes com inflamação documentada da cavidade amniótica, houve uma diminuição da intensidade do processo inflamatório;
- Neuroproteção com sulfato de magnésio: na iminência de nascimento entre 23-24 e 32 semanas de gestação, para redução do risco de PC (148);
- Rastreamento de infecção materno-fetal: não há consenso em relação aos exames e à sua periodicidade. A avaliação de parâmetros clínicos, tais como temperatura materna, tônus uterino e contrações, FC materna e fetal, deve ser realizada rotineiramente.

Leucograma materno seriado e outros marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, são inespecíficos e não há evidência de que a sua monitorização periódica seja útil (149); o leucograma é realizado 2-3 vezes por semana no HCPA (128);

- Rastreamento de bem-estar fetal: na RUPREME pré-termo, não há evidências suficientes sobre riscos e benefícios da avaliação de bem-estar fetal nos desfechos materno-fetais. Nenhum dos testes normalmente empregados (PBF e cardiotocografia) tem boa sensibilidade na predição de infecção fetal, mesmo quando realizados diariamente (sensibilidade de 25% e de 39% respectivamente; e valor preditivo positivo de 66,7% e 52,9% respectivamente) (128, 150). No HCPA, realiza-se PBF diariamente e se acrescenta a cardiotocografia por volta das 32 semanas de IG. PBF alterado, especialmente na ausência de movimentos respiratórios, pode ser indício de infecção, devendo ser considerado dentro do quadro clínico materno-fetal. Somente a presença de oligodrâmnio não é indicação de interrupção da gestação, embora piore o prognóstico (maior risco de compressão de cordão umbilical e latência mais curta até o parto) (128,151).

Então, na RUPREME pré-termo, há uma carência de testes que possam rastrear prontamente a infecção materno-fetal e, assim, resolver a gestação em tempo oportuno, evitando os piores desfechos fetais, principalmente em gestações entre 32-34 semanas de IG, quando o benefício relativo da prorrogação da gestação em face do desenvolvimento potencial da corioamnionite é menos claro (152,153).

### **8.1 Doppler como ferramenta de vigilância na Obstetrícia**

O Doppler Obstétrico, tem sido amplamente utilizado em gestações complicadas pela insuficiência placentária (como na RCF e na pré-eclâmpsia), nas quais o manejo baseado no Doppler da artéria umbilical diminui a morbimortalidade fetal (154). Além disso, o Doppler da ACM identifica os fetos que utilizam de um mecanismo compensatório (redistribuição do fluxo arterial na circulação fetal, com vasodilatação cerebral e de circulações centrais, em detrimento da circulação dos rins e pulmões, causando diminuição do LA) para aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e assim garantir o aporte de oxigênio para o cérebro tanto quanto possível (155). A redistribuição arterial, também conhecida como *brain sparing*, foi primeiro

descrita em fetos com RCF de início precoce (156), sendo considerada um mecanismo protetor. Mais tarde, vários estudos da mesma população sugeriram que esse mecanismo não era totalmente protetor, sendo associado com alterações do neurodesenvolvimento (157). Mais recentemente, esta percepção tem sido estendida para os fetos com RCF de início tardio, onde a vasodilatação cerebral tem sido associada a desfechos adversos perinatais (158) e do neurodesenvolvimento (159).

Outra utilização do Doppler da ACM tem sido na doença hemolítica perinatal, onde um pico de velocidade sistólica  $> 1,5$  múltiplos da mediana associa-se com anemia fetal moderada a severa (160).

Nas gestações com corioamnionite, a utilização do Doppler até o momento tem sido na diferenciação entre a oligoidramnia produzida pela amniorrexe e aquela causada por insuficiência placentária, ou quando a RUPREME pré-termo ocorre concomitante com RCF e/ou doença hipertensiva (128, 161).

No entanto, há evidência de que a função placentária pode se modificar em resposta à inflamação do componente fetal e que a corioamnionite pode contribuir para a injúria cerebral intrauterina (162). Os estudos realizados com o Doppler na RUPREME pré-termo apresentam resultados conflitantes, alguns com aumento na impedância e demais parâmetros da artéria umbilical (8) e outros sem alterações significativas da artéria umbilical e da ACM (163-65).

O Doppler também pode ser utilizado para analisar a função cardíaca fetal e, assim, propiciar informação importante sobre a adaptação cardiovascular a diferentes complicações perinatais. Com o uso do Doppler cardíaco, há evidência de aumento do Índice Tei e encurtamento do TE do VE em fetos com RUPREME pré-termo quando comparados com controles sem RUPREME (8), e aumento da complacência do VE em fetos com RUPREME pré-termo e evidência de infecção intra-amniótica (7).

Assim, as variações nos índices Dopplervelocimétricos ainda representam um campo de investigação na corioamnionite. Alterações na performance miocárdica do feto, ou no TE do VE, e sua relação com o fluxo sanguíneo cerebral talvez possam ajudar a entender melhor a resposta fetal ao ambiente infeccioso, e a decidir o melhor momento da interrupção da gestação já que o diagnóstico clínico da infecção intrauterina é tardio, os métodos atualmente utilizados para o rastreamento da FIRS não são acurados e as complicações da FIRS podem ser tão graves quanto às relacionadas com a prematuridade

## **JUSTIFICATIVA**

- A corioamnionite, em conjunto com FIRS associada, é um dos principais colaboradores para a morbidade neonatal grave.
- A exposição à inflamação intrauterina pode afetar a função cardíaca e causar injúria cerebral perinatal.
- O diagnóstico clínico da infecção intrauterina é tardio, os métodos atualmente utilizados para o rastreamento da FIRS não são acurados e as complicações da FIRS podem ser tão graves quanto às relacionadas com a prematuridade.
- As variações nos índices Dopplervelocimétricos ainda representam um campo de investigação na corioamnionite.

## **HIPÓTESES**

Hipótese Nula:

Em gestantes com RUPREME pré-termo, não há diferença no TE do VE e nem no IP da ACM entre fetos com e sem FIRS.

Hipótese Alternativa:

Em gestantes com RUPREME pré-termo, os fetos com FIRS tem o TE do VE mais curto e o IP da ACM diminuído quando comparados com os sem FIRS.

## **OBJETIVOS**

Principal

Avaliar o TE do VE e o IP da ACM, e a correlação entre os mesmos, em fetos de gestantes com RUPREME pré termo, entre 24-34 semanas de IG, na presença de FIRS.

## Secundários

- Avaliar o Doppler cardíaco (TE do VE, índice Tei, tempos isovolumétricos e relação E/A) na presença de RUPREME pré-termo e comparação com controles normais.
- Avaliar os índices dopplervelocimétricos (IP, IR) da ACM na presença de RUPREME pré-termo e comparação com controles normais.
- Avaliar o Doppler cardíaco (TE do VE, índice Tei, tempos isovolumétricos e relação E/A) e os índices dopplervelocimétricos (IP, IR) da ACM na presença de RUPREME pré-termo e sepse neonatal.
- Avaliar o Doppler cardíaco (TE do VE, índice Tei, tempos isovolumétricos e relação E/A) e os índices dopplervelocimétricos (IP, IR) da ACM na presença de RUPREME pré-termo e corioamnionite.
- Avaliar a morbimortalidade neonatal (obitos, sepse neonatal, HPIV, LPV, broncopneumonia e tempo de internação) na presença de RUPREME pré-termo com e sem corioamnionite/FIRS.

## REFERÊNCIAS

1. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:839-51.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; 379:2162-72.
3. Lahra MM and Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190:147-51.
4. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005; 57:263-9.
5. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202.
6. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50:652-83.
7. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16:146-57.
8. Letti Muller AL, Barrios P de M, Kliemann LM, et al. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:26-31.
9. Yanowitz T, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic Disturbances in Premature Infants Born after Chorioamnionitis: Association with Cord Blood Cytokine Concentrations *Pediatric Research* 2002; 51: 310–16.
10. Yanowitz TD, Baker RW, Roberts JM, et al. Low blood pressure among very-low-birth-weight infants with fetal vessel inflammation. *Journal of Perinatology* 2004; 24(5):299-304.
11. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:1061-7.
12. Yanowitz TD, Potter DM, Bowen A. Variability in cerebral oxygen delivery is reduced in

- premature neonates exposed to chorioamnionitis. *Pediatric Research* 2006; 59(2):299-304.
13. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(3):411-28.
  14. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(1):58-63.
  15. Serenius F, Kallen K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013; 309(17):1810-1820.
  16. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3):443-456.
  17. Leal MC, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, et al, Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reproductive Health* 2016; 13(Suppl 3):127.
  18. Maranhão AGK, Vasconcelos AMN, Porto DL, et al. Mortalidade infantil no Brasil: tendências, componentes e causas de morte no período de 2000 a 2010. In: Brasil. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e vigilância da saúde da mulher*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. p. 163-82.
  19. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:661-6.
  20. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate* 2003; 83(2):85-96.
  21. Kim MJ, Romero MT, Gervasi, et al. Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection. *Laboratory Investigation* 2009; 89(8): 924-36.
  22. Ley K. History of inflammation research. In: Ley K, ed. *Physiology of Inflammation*. Oxford: Oxford University Press; 2001:1-10.
  23. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:553-84.
  24. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 17:12-19.
  25. Holmlund U, Cebers G, Dahlfors AR, et al. Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta *Immunology* 2002; 107(1):145-51.
  26. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery.

- The New England Journal of Medicine 2000; 342(20):1500-7.
27. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Seminars in Neonatology* 2002; 7(4):259-74.
  28. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 179(1): 186-93.
  29. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 179(5):1107-14.
  30. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatric Research* 1999; 46:566-75.
  31. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Romero R et al. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72:458-74.
  32. Queiros da Mota V, Prodhom G, Yan P, et al. Correlation between placental bacterial culture results and histological chorioamnionitis: a prospective study on 376 placentas. *J Clin Pathol* 2013; 66:243.
  33. Srinivas SK, Ernst LM, Edlow AG, Elovitz MA. Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:402.e1-5.
  34. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric Dev Pathol* 2003; 6:435-48.
  35. Mossman HW. Classics revisited: comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Placenta* 1991; 12:1-5.
  36. Macnamara MF, Wallis T, Qureshi F, et al. Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5:273-9.
  37. Lee SD, Kim MR, Hwang PG, et al. Chorionic plate vessels as an origin of amniotic fluid neutrophils. *Pathol Int* 2004; 54:516-22.
  38. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1:135-45.



39. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:773-9.
40. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1178-82.
41. Witt A, Berger A, Gruber CJ, et al. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *J Perinat Med* 2005; 33:22-6.
42. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:18-25.
43. Yoon BH, Romero R, Shim JY, et al. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14:85-90.
44. Sampson JE, Theve RP, Blatman RN, et al. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:77-81.
45. Gomez-Lopez N et al. Are amniotic fluid neutrophils in women with intraamniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(6):693.e1-693.e16.
46. Goldberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:43.e1-5.
47. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, et al. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2014; 133:1122-3.
48. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2006; 11(5):317-26.
49. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Seminars in Reproductive Medicine* 2007; 25(1):21-39.
50. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:675-81.
51. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of

- innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
52. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1789-95.
  53. Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(1):9-20.
  54. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483-90.
  55. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:364-76.
  56. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6:500-8.
  57. Abdulkadir AA, Kimimasa T, Bell MJ, et al. Placental inflammation and fetal hemodynamics in a rat model of chorioamnionitis. *Pediatric Research* 2010; 68:513-8.
  58. Rounioja S, Rasanen J, Glumoff V, et al. Intra-amniotic lipopolysaccharide leads to fetal cardiac dysfunction: a mouse model for fetal inflammatory response. *Cardiovascular Research* 2003; 60:156-64.
  59. Rounioja S, Rasanen J, Ojaniemi M, et al. Mechanism of acute fetal cardiovascular depression after maternal inflammatory challenge in mouse. *American Journal of Pathology* 2005; 166:1585-92.
  60. Panaro MA, Acquafredda A, Cavallo P, et al. Inflammatory responses in embryonal cardiomyocytes exposed to LPS challenge. An in vitro model of deciphering the effects of LPS on the heart. *Current Pharmaceutical Design* 2010; 16(7):754-65.
  61. Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE, et al. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *J Trauma* 1999; 46:900-6.
  62. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98:2854-65.
  63. Hernández-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, et al. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts,

- and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32:22-9.
64. Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:321-5.
  65. Fernández Pineda L, Tamariz-Martel Moreno A, Maître Azcárate MJ, et al. Contribution of Doppler atrioventricular flow waves to ventricular filling in the human fetus. *Pediatr Cardiol*, 2000; 21:422-8.
  66. Rizzo G, Bufalino L, Arduini D, et al. Echocardiographic studies of the fetal heart. *J Perinat Med* 1994; 22(suppl 1):46-50.
  67. Groenenberg IA, Hop WC, Wladimiroff JW. Doppler flow velocity waveforms in the fetal cardiac outflow tract: reproducibility of waveform recording and analysis. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17:583-7.
  68. Barberato M, Barberato S, Gomes C, et al. Influência da idade gestacional no índice de desempenho miocárdico (índice de Tei) do ventrículo esquerdo em fetos com coração normal. *Rev bras ecocardiog* 2006; 19(1):31-6.
  69. Gardiner H, Brodzski J, Marsal K. Ventriculovascular physiology of the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:47-53.
  70. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, et al. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:159-63.
  71. Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, et al. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:48-54.
  72. Van Mieghem T, Klaritsch P, Doné E, et al. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:400.e1-400.e7.
  73. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, et al. Cardiac function in fetuses of poorly-controlled pre-gestational diabetic pregnancies – a pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56:113-6.
  74. Hernández-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:227-32.
  75. Wolfberg AJ, Norwitz EL. Probing the fetal cardiac signal for antecedents of brain injury.

- Clin Perinatol 2009; 36:673-84.
76. Pellett A, Tolar W, Merwin D, et al. The Tei Index: Methodology and Disease State Values. *Echocardiog* 2004; 21(7):669-72.
  77. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26(2):135-6.
  78. Tei C, Ling L, Hodge D, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366.
  79. Friedman D, Buyon J, Kim M, et al. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:33-36.
  80. Raboisson MJ, Bourdages M, Fouron JC. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol* 2003; 91(7):919-21.
  81. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, et al. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int* 1999; 41(6):722-7.
  82. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 2001 Jan; 18(1):9-13.
  83. Mori Y, Rice MJ, McDonald RW, et al. Evaluation of systolic and diastolic ventricular performance of the right ventricle in fetuses with ductal constriction using the Doppler Tei index. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1173-8.
  84. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med.* 2001; 29(5):390-8.
  85. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005 Mar; 81(3):273-9.
  86. Ghawi H, Gendi S, Mallula K, et al. Fetal left and right ventricle myocardial performance index: defining normal values for the second and third trimesters--single tertiary center experience. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(8):1808-15.
  87. Hernández-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:430-6.
  88. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;

- 199:254.e1-254.e8.
89. Turan S, Turan OM, Miller J, et al. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pre-gestational Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38:325-31.
  90. Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35: 19-27.
  91. Papanna R, Mann LK, Molina S, et al. Changes in the recipient fetal Tei index in the peri-operative period after laser photocoagulation of placental anastomoses for twin-twin transfusion syndrome. Prenat Diagn 2011; 31:176-80.
  92. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, et al. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:459.e1-7.
  93. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews 2002; 8(1):25-9.
  94. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellstrom-Westas L, et al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. Pediatric Research 2008; 64(2):183-8.
  95. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. Archives of Disease in Childhood 2008; 93(2):153-61.
  96. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res 1997; 42:1-8.
  97. Dammann O, Leviton A. The role of perinatal brain damage in developmental disabilities: an epidemiologic perspective. Ment Retard Dev Diabil Res Rev 1997; 3:13-21.
  98. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. Pediatrics 1996; 97:822-7.
  99. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, et al. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. Obstet Gynecol 1998; 91(5):725-9.
  100. Wu YW, Colford Jr JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. JAMA 2000; 284:1417-24.
  101. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, et al. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. Pediatric Research 2006; 59(3):478-83.

102. Redline RW, Minich N, Taylor HG, et al. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1kg). *Pediatric and Developmental Pathology* 2007; 10 (4):282-92.
103. Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, et al. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Human Development* 2009; 85(3):187-9.
104. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008; 121(4):758-65.
105. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(5):889-95.
106. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Developmental Medicine and Child Neurology* 1993; 35(6):553-8.
107. Yoon BH, Kim CJ, Romero R, et al. Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 177(4):797-802.
108. Nitsos I, Rees SM, Duncan J, et al. Chronic exposure to intra-amniotic lipopolysaccharide affects the ovine fetal brain. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2006; 13(4):239-47.
109. Duncan JR, Cock ML, Suzuki K, et al. Chronic endotoxin exposure causes brain injury in the ovine fetus in the absence of hypoxemia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2006; 13(2):87-96.
110. Cai Z, Pan ZL, Pang Y, et al. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. *Pediatric Research* 2000; 47(1):64-72.
111. Polglase GR, Nitsos I, Baburamani AA, et al. Inflammation in utero exacerbates ventilation-induced brain injury in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology* 2012; 112:481-9.
112. Galinsky R, Hooper SB, Polglase GR, et al. Intrauterine inflammation alters fetal cardiopulmonary and cerebral hemodynamics in sheep. *J Physiol* 2013; 591(20):5061-70.
113. Iida K, Takashima S, Takeuchi Y. Etiologies and distribution of neonatal leukomalacia. *Pediatric Neurology* 1992; 8(3):205-9.
114. Van der Poll T, Buller HR, Ten Cate H, et al. Activation of coagulation after

- administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322(23):1622-7.
115. Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Annals of Neurology* 1988; 23(4):339-46.
  116. Gavilanes AWD, Strackx E, Kramer BW, et al. Chorioamnionitis induced by intraamniotic lipopolysaccharide resulted in an interval-dependent increase in central nervous system injury in the fetal sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 200(4):437.e1-437.e8.
  117. Leviton A, Gressens P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends in Neurosciences* 2007; 30(9):473-8.
  118. Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, et al. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *Journal of Perinatology* 2010; 30:S21-S30.
  119. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 177(1):19-26.
  120. Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Experimental Neurology* 2004; 190(2):446-55.
  121. Viscardi R, Muhumuza C, Rodriguez A, et al. Inflammatory Markers in Intrauterine and Fetal Blood and Cerebrospinal Fluid Compartments Are Associated with Adverse Pulmonary and Neurological Outcomes in Preterm Infants. *Ped Res* 2004; 55(6):1009-17.
  122. Yanowitz TD. Cerebrovascular autoregulation among very low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2011; 31:689-91.
  123. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatric Research* 2007; 61(4):467-73.
  124. Gilmore MM, Stone BS, Shepard JA, et al. Relationship between cerebrovascular dysautoregulation and arterial blood pressure in the premature infant. *Journal of Perinatology* 2011; 31:722-9.
  125. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 2009; 124:302-9.
  126. Bada H, Korones S, Perry E, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature

- infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990; 117:607–14.
127. Garland J, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995; 126:272–9.
  128. Valério EG, Vettorazzi J, Schneider S, et al. Ruptura prematura de membranas ovulares. In: Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, Passos EP, Freitas F, editors. *Rotinas em Obstetrícia*. 7a ed. Porto Alegre: Artmed, 2017; p. 239-48.
  129. Ramsey P, Lieman J, Brumfield CG, et al. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1162-6.
  130. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, et al. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013; 2013:1-11.
  131. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104:71.
  132. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278(12):989-95.
  133. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:1051.
  134. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2017; 182:47.
  135. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, et al. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:414.e1.
  136. Frenette P, Dodds L, Armson BA, et al. Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:710.
  137. Drassinower D, Friedman AM, Obic'an SG, et al. Prolonged latency of preterm



- premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:743, e1-6.
138. Lorthe E, Quere M, Kayem G. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an independent risk factor for neonatal sepsis? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(1):84.
139. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, et al. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol* 2014; 34:669-72.
140. van der Heyden JL, van der Ham DP, van Kuijk S, et al. Outcome of pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes before 27 weeks' gestation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:125-30.
141. Dinsmoor M, Bachman R, Haney E, et al. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:183-7.
142. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e1.
143. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 127:715.
144. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
145. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
146. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin n° 120: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol* 2011; 117(6):1472-83.
147. Gomez R, Romero R, Nien J, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(2):167-73.
148. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, et al. SOGC Clinical Practice Guideline.

- Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection consensus committee; maternal fetal medicine committee. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(5):516-529.
149. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37:339.
  150. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1495.
  151. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:438.
  152. Spara P, Mauad Filho F, Beitune P, et al. Avaliação Cervical em Gestantes com Rotura Prematura Pré-Termo de Membranas. *Femina*, 2006; 34(2):123-7.
  153. Tanir H, Sener T, Tekin N, et al. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(2):167-72.
  154. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007529.
  155. Baschatt AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111(10):1031-41.
  156. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:471-5.
  157. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:288-94.
  158. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:225-8.
  159. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al: Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 894-9.
  160. Magalhães JA, Vettori DV, Dias MG, et al. Doença hemolítica perinatal. In: Martins-

- Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, Passos EP, Freitas F, editors. Rotinas em Obstetrícia. 7a ed. Porto Alegre: Artmed, 2017; p. 249-61.
161. Yoon B, Kim Y, Romero R, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:784-8.
  162. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1124-9.
  163. Ovalle A, Figueroa J, Gómez F, et al. Relación entre doppler de la arteria umbilical, invasión microbiana de la cavidade amniótica, funisitis y resultado adverso neonatal en la rotura de membranas de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(6):375-85.
  164. Valcamonico A, Accorsi P, Battaglia S, et al. Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114(1):23-8.
  165. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(3):184-8.

**ARTIGO EM INGLÊS****CARDIAC AND MIDDLE CEREBRAL ARTERY DOPPLER IN PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AND FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

Daniela Vanessa Vettori<sup>1 2</sup>, Patrícia de Moura Barrios<sup>1 3</sup>, Ana Lúcia Letti Müller<sup>1 2</sup> and José Antônio de Azevedo Magalhães<sup>1 2</sup>.

<sup>1</sup>Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Grupo de Medicina Fetal

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup>Serviço de Cardiologia do HCPA.

Correspondence:

Daniela Vanessa Vettori

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 – Porto Alegre – RS – Brazil

Phone: 55 51 33598117

E-mail: [dvettori@edu.hcpa.br](mailto:dvettori@edu.hcpa.br)

**Key words:** preterm premature rupture of membranes, PROM, middle cerebral artery, neonatal sepsis, chorioamnionitis, myocardial performance

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to assess cardiac and Middle Cerebral Artery (MCA) Doppler of fetuses who were exposed to preterm premature rupture of membranes (PROM), compared with fetuses of uncomplicated pregnancies, and verify the occurrence of Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS), confirmed by histology, and the neonatal outcomes in preterm PROM group.

**Methods:** Prospective controlled cohort study including 34 pregnant women with PROM and gestational age (GA) between 24 and 33 weeks and 6 days, who were attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and followed with expectant management up to 34 weeks gestation or up to delivery, during the period from January 2015 to March 2018. Fetal echocardiography to assess left ventricular (LV), ejection time (ET) and LV myocardial performance index (Tei index) and MCA Doppler study were performed every 3 days up to the interruption of gestation. Placentas were sent for histopathological examination and newborns (NB) were followed up on to investigate neonatal outcomes. Controls were 34 normal pregnant women, same GA.

**Results:** Neonatal sepsis was diagnosed in 47%, histological chorioamnionitis in 50%, and FIRS in 17.6% in preterm PROM. Left ventricular ET was shorter (165.6 x 174.5 cm/sec,  $p = 0.001$ ), Tei index was higher (0.46 x 0.38,  $p \leq 0.0001$ ) and MCA pulsatility index (PI) was lower (1.73 x 1.88,  $p = 0.004$ ) than in the controls. In the preterm PROM group, the LV Tei index was higher in the fetuses that evolved to neonatal sepsis (0.49 x 0.44,  $p = 0.005$ ) and in cases with histological evidence of chorioamnionitis (0.49 x 0.44,  $p = 0.046$ ), and LV ET was shorter in fetuses with histological evidence of FIRS (156.5 x 167.2 cm/sec,  $p = 0.003$ ). Middle cerebral artery PI was not different in septic NB and neither in FIRS.

**Conclusion:** This study has demonstrated association of the LV Tei index and the LV ET with the presence of infection in the placental and fetal compartments. Moreover, our findings may contribute to the management of gestation and neonate care.

## INTRODUCTION

Preterm PROM is associated with about one-third of premature births<sup>1</sup> and remains a leading cause of perinatal morbidity and mortality<sup>2</sup>. Although preterm PROM is a major risk factor for clinical chorioamnionitis, preterm PROM frequently is the consequence of subclinical chorioamnionitis<sup>3</sup>. Chorioamnionitis refers to both the clinical syndrome of intrauterine infection and the histologic processes of inflammatory infiltration of the chorion, amnion, and placenta that occur with it. In addition, chorioamnionitis is most often silent clinically and is diagnosed by the pathologist after the birth<sup>4</sup>. Herein, the term *chorioamnionitis* will refer to “histologic chorioamnionitis” (diffuse infiltration of neutrophils into the chorioamniotic membranes)<sup>5</sup>.

In the fetus, intrauterine infection is known as FIRS, is present in nearly 50% of fetuses with preterm PROM<sup>6</sup>, is characterized by multiorgan involvement and is defined by elevated level of fetal plasma interleukin 6 (IL-6) or, histologically, by funisitis and vasculitis<sup>6,7</sup>. However, to be diagnosed during pregnancy it is necessary fetal blood collection, an invasive method, and histological identification is only obtained after birth. Chorioamnionitis, together with the associated FIRS, is an antecedent of preterm labor and a major contributor to neonatal morbidity: sepsis, bronchopneumonia, necrotizing enterocolitis, neurological damage and chronic pulmonary disease<sup>8,9</sup>.

In FIRS, the heart is one of the main systemic immunological activation target organs<sup>10</sup>. Hemodynamic alterations are based on the possibility of post-inflammatory fetal myocardial depression<sup>10-12</sup>. There is some evidence that fetuses with preterm PROM develop alterations in cardiac Doppler, such as increased LV compliance<sup>7,10</sup>, increased myocardial performance index (or Tei index) and decreased LV ET<sup>13</sup>.

Chorioamnionitis has also been implicated in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage<sup>14,15</sup>, periventricular leukomalacia<sup>15,16</sup> and cerebral palsy<sup>16,17</sup>, but the mechanisms of these associations are not completely understood.

Fetal Biophysical Profile and cardiotocography are useful to detect the fetus with risk of infection, but are not sufficient to characterize the cardiovascular response to the infection/inflammation.

This study aimed to evaluate the existence of a correlation between cardiac and cerebral hemodynamic changes in the fetuses with preterm PROM and FIRS, using Doppler

ultrasonography, in order to find a more sensitive and specific test for the presence of FIRS in PROM that may assist in clinical management.

## **METHODS**

A controlled cohort study was conducted at the HCPA in Porto Alegre, Brazil. HCPA is a tertiary referral and teaching hospital of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul and serves a multicultural population.

The study population comprised pregnant women over 18 years of age, with unequivocal loss of amniotic fluid through clinical exam and GA between 24 and 33 weeks + 6 days and without premature labor, admitted to Obstetric Center at the HCPA in the period from January 2015 to March 2018 for expectant management up to 34 weeks gestation or up to delivery.

The exclusion criteria were as follows:

1. Congenital abnormality or fetal death;
2. Previous alteration on the fetal heart or the Doppler study in the prenatal;
3. Multiple gestation;
4. Associated obstetric pathologies: preeclampsia, diabetes mellitus and fetal growth restriction;
5. Clinical maternal pathologies with risk of uteroplacental insufficiency: systemic arterial hypertension, systemic lupus erithematosus, nephropathy, cardiopathy;
6. Clinical chorioamnionitis or non-reassuring fetal condition at the time of hospitalization;
7. Spontaneous labor in the first 24 hours after hospitalization.

The control group consisted of patients with uncomplicated pregnancies and the same GA, included to perform fetal echocardiography and MCA Doppler.

Patients with preterm PROM followed the recommended procedure at the HCPA: routine laboratory exams (hemogram, uroculture, group B streptococcus screen) and ultrasonography to assess fetal biometrics, use of corticoid for fetal lung maturity after collecting hemogram and daily Fetal Biophysical Profile and cardiotocography assessment<sup>18</sup>. The use of antibiotic prophylactic in the expectant preterm PROM has been a routine procedure at the HCPA since March 2017. After inclusion in the research and filling in the

investigation form, fetal echocardiogram and MCA Doppler study were performed. Pregnancy interruption took place at 34 weeks if there were no changes occurred that would lead to premature delivery (infection, fetal distress, labor).

The fetal echocardiography exams were performed with a Philips ATL HDI 5000 machine equipped with 5-7MHz curved probe. All participating women underwent a full morphologic examination of the fetal heart before quantitative assessment of LV function. A cross-sectional image of the fetal thorax at the level of the four-chamber view with an apical projection of the heart was obtained. The Doppler sample volume was opened to 3 mm and placed in the internal leaflet of the mitral valve to measure transmitral flow velocities. E wave, A wave and the E/A ratio were measured. Next, rotating the transducer slightly towards the right side, the Doppler sample gate was located at the junction of the anterior leaflet of the mitral valve with the aortic outflow, in order to analyze the simultaneous exit and entry blood flows. Calculation of the Tei index of LV involved measuring the time interval *a* (extending from the cessation of mitral inflow to its subsequent onset), and ET *b* which is the duration of the LV outflow velocity spectrum; interval *a* includes the ejection, isovolumetric contraction (ICT) and relaxation (IRT) times<sup>19</sup>. The Fetal Heart Rate (FHR) was also noted. A minimum of three pulsed Doppler waveforms was measured from each site and the mean value was used for analysis. All estimations were performed in the absence of fetal body and respiratory movements. Minimum power was used for color and pulsed Doppler examinations. A single investigator (P.M.B.) performed all fetal echocardiography exams.

Middle cerebral artery Doppler study was performed with a Philips HD 15 machine equipped with 3-5MHz curved probe. All participating patients underwent a full morphologic examination of the fetal morphology before quantitative assessment of MCA. An axial section of the brain, including the thalami and the sphenoid bone wings, was obtained and magnified. The pulsed wave Doppler gate was placed at the proximal third of the MCA, close to its origin in the internal carotid artery. The angle between the ultrasound beam and the direction of blood flow was kept close to 0°. Three to six consecutive waveforms were recorded. PI was calculated using manual tracing measurement. The FHR was also noted. A minimum of three pulsed Doppler waveforms was measured and the mean value was used for analysis. All estimations were performed in the absence of fetal body and respiratory movements. Minimum power was used for color and pulsed Doppler examinations<sup>20</sup>. A single investigator (D.V.V.) performed all fetal exams.



The fetal ecocardiography and MCA Doppler exams were repeated with 3-4 days intervals up to the interruption of gestation.

The placentas were sent for histopathological study through the hematoxylin/eosin coloring method. Histologic chorioamnionitis was defined in the presence of acute inflammatory changes in membrane and placental chorionic plaque examination, and funisitis and chorionic vasculitis was diagnosed in the presence of neutrophil infiltration within the walls of the umbilical vessels or Wharton jelly and within the walls of vessels of the chorionic plate. FIRS was diagnosed if funisitis and/or chorionic vasculitis were present. The macroscopic study was performed as indicated by Hargitei et al <sup>21</sup>, and the gradation of acute inflammation followed the classification of Salafia et al <sup>22</sup>.

The NB were followed up during the hospitalization in order to investigate mortality, neonatal sepsis and other morbidities.

Considering the low sensitivity and insignificant number of positive blood cultures in the first 72 hours of life, neonatal sepsis of early onset was defined as follow<sup>23</sup>:

- The presence of at least 3 of the following clinical signs (per category): \*thermal instability (axillary temperature < 36.5 or > 37.5°C)/ \*apnea, bradycardia, groans, tachypnea, sternal and subcostal retraction, retractions, nasal flutter and cyanosis; \*hypotonia and seizure; \*irritability and lethargy; \*symptoms of the gastrointestinal tract (abdominal distention, vomiting, gastric waste and inappetence); \*idiopathic jaundice; \*pallor, cold and sweat, hypotension, capillary filling time > 3 s; \*signs of bleeding and disseminated intravascular coagulation; \*neonate in regular / poor general condition;
- The presence of 2 clinical signs +  $\geq$  1 maternal risk factor: \*maternal fever; \*suspected or proven urinary tract infection; \*infection of the genital tract such as chorioamnionitis, fetid amniotic fluid, leukorrhea, genital herpes, papilloma virus, peripartum fever and uterine hypertonia; \*amniorrhhexis for more than 18 hours;
- Or, the present of 1 clinical sign + > 1 maternal risk factor +  $\geq$  newborn risk factor \*prematurity and \*perinatal asphyxia.

The G \* Power program, version 3.1.9.2, was used to calculate the sample size. This study predicted the evaluation of two factors (PROM and FIRS). Considering 80% power, significance level of 5% and setting the effect size to 0.4, the total sample size of 64 subjects was reached. The data were analyzed with the SPSS v. 18.0 program. Categorical variables were described through percentage relative frequencies. Quantitative variables were described

by mean and standard deviation, with symmetrical distribution, and median with extremes when asymmetrical. Categorical variables were compared by the Chi-square test or Fisher's exact test. Symmetrical quantitative variables were compared by the Student t test for independent samples and the asymmetrical ones by the Mann-Whitney test.

## RESULTS

Thirty nine women with preterm PROM were eligible for the study, out of which 6 were excluded (2 for gestational diabetes mellitus, 2 did not perform the histopathologic study of placenta and 2 had delivered before fetal echocardiography). The 34 remaining patients formed group 1 (preterm PROM with expectant management) and 34 normal pregnant women were included to form group 2 (control group).

Demographic characteristics did not differ between groups (Table 1).

Patients in group 1 were predominantly young (median 22 years), white, nulliparous, in the third trimester (median GA 33,28 weeks) and non-smokers. The median time of amniorrhexis was 14 days (from 1 to 63 days) and only 20% arrived at 34 weeks of GA. Group 1 showed a high rate of colonization by streptococcus (50%) (Table 2). The overall incidence of histologic chorioamnionitis was 50% (n=17) and of funisitis/vasculitis (FIRS) was 17,6% (n=6). All women with FIRS presented chorioamnionitis as well.

The relationship between GA and the incidence of histologic chorioamnionitis was inverse (Table 3).

In group 1, there were more cases of chorioamnionitis in women who did not use prophylactic antibiotic than those who did it (13/22 = 59.1% vs. 4/12 = 33.3%); the same occurred in FIRS (4/22 = 18.2% vs. 2/12 = 16.6%, respectively). At the HCPA, the use of prophylactic antibiotics in preterm PROM had not been a routine management until March 2017.

Table 4 shows the characteristics related to sepsis and non-sepsis NB.

To assess the echographic parameters, cardiac and MCA Doppler exams were repeated every 3 to 4 days in group 1 and the last exam was compared with group 2. There were differences in the main cardiac and cerebral parameters evaluated between the fetuses of groups 1 and 2, except for the Mitral E/A ratio (Tables 5 and 6).

In analysis performed within group 1, Tei index was significantly higher in fetuses that evolved to septic NB compared to non-septic ones (0.49 x 0.44,  $p= 0.005$ ) and when chorioamnionitis was detected (0.49 x 0.44,  $p=0.046$ ). In addition, LV ET was significantly shorter in fetuses with histological evidence of FIRS (156.5 x 167.2 cm/sec,  $p= 0.003$ ). However, MCA PI was not different in septic NB, chorioamnionitis group and neither in FIRS (Tables 7,8 and 9).

Neonatal morbidity and mortality in preterm PROM was higher in the presence of chorioamnionitis and FIRS (Table 10).

There was no significant correlation between MCA Doppler and LV Tei index, and between MCA Doppler and LV ET (Figures 1 and 2).

## DISCUSSION

The incidence of histologic chorioamnionitis in preterm PROM cohort studies have shown variously to be between 31%<sup>4</sup> and 86,7%<sup>13</sup>. In this research, the overall incidence of histologic chorioamnionitis found in preterm PROM cohort was 50%, consistent the previous findings.

Our data found an inverse relationship between GA and the incidence of histologic chorioamnionitis (Table 3), already described in other studies<sup>4,24,25</sup>. This finding associated with those of higher frequency of chorioamnionitis and FIRS found in the group of pregnant women who did not use prophylactic antibiotic, emphasizes the importance of antibiotic in preterm PROM<sup>26</sup>. Fetuses of smaller GA had more histologic chorioamnionitis and septic-NB were more preterm. In addition, neonatal morbidity and mortality in preterm PROM - including early-onset neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia - were higher in the presence of FIRS and chorioamnionitis. Even though the number of cases analysed were not very large in our cohort, hindering statistical comparisons between the various categories of neonatal complications, the findings suggested a relationship between inflammation/infection and prematurity. Also, it should be consider that in preterm neonates signs and symptoms of early neonatal infection are even more non-specific, especially in the very low birth weight preterm infants<sup>27</sup>, and infection

may be 'cause or consequence' in preterm PROM <sup>28</sup>, often making difficult to distinguish between infection and prematurity.

During the study, 34 women with preterm PROM with expectant management were evaluated. We did not include pregnant women who progressed to premature labor or interruption of gestation in the first 24 hours after hospitalization, which is probably the group with more frequent and more severe neonatal complications.

Chorioamnionitis and FIRS are serious pathological states. Hence, the need for prompt diagnosis is important to achieve the goal of reducing fetal damage and maternal complications.

In daily practice, the invasive diagnosis is not feasible, infectious HMG is not specific and only 17.6% of pregnant women presented clinical chorioamnionitis - although the latter may have been minimized by the use of antibiotics. In addition, the use of Fetal Biophysical Profile and conventional cardiotocography for infection screening, which were abnormal in 20% of cases in group 1, has a low predictive value according to the revised literature <sup>18,29</sup>. Therefore, the need to find a non-invasive diagnostic method that could show initial fetal adaptations to the infectious environment was the main purpose of the present study.

Doppler echography is an important method of fetal surveillance in high-risk pregnancies, especially in the scope of placental insufficiency. However, the circulatory adaptations in fetuses exposed to chorioamnionitis and FIRS appear to be more discrete.

In apparent disagreement with the findings of Romero *et al.* 2004 <sup>4</sup>- who found a higher LV E/A ratio in preterm PROM patients - and different from other studies with fetal growth restriction that show lower E/A peaks <sup>30,31</sup>, we did not observe significant changes in LV compliance (through mitral valve E/A ratio) in our sample.

Left ventricular ET was shorter in group 1 compared to group 2 (165.7 x 174.6 cm/sec) and especially in the fetuses with histologic FIRS (156.5 cm/sec), which are those having the highest rate of severe neonatal morbidity according to literature <sup>8,32</sup> and in accordance with our data. Besides, the analysis of the ET in preterm PROM with chorioamnionitis showed marginal statistical significance (162,6 x 168,1 cm/sec, p= 0,055). At last, the ET is a component of Tei index. It is technically easier to assess and this may help reduce existing problems of reproducibility.

Tei index, which analyses both systolic and diastolic function at the same time, and that according to the literature review <sup>33-35</sup> and to our findings does not change significantly

with GA (between 24 -34 weeks) and FHR, was increased (cardiac dysfunction) in the preterm PROM compared to the normal ones (0.46 x 0.38), in the septic fetuses (0.49) and in the fetuses with FIRS (0.51). Nevertheless, compared to the study by Letti Müller et al.<sup>13</sup>, Tei index values found in our PROM preterm sample were lower (0.63 x 0.46), that may be related to the higher frequency of chorioamnionitis in the first study (86.7% vs. 50.0%).

The revised literature shows a wide variation range of normal values for Tei index (0.29-0.51)<sup>13,33,36,37</sup>, which is explained, at least in part, by the different methodologies adopted and demographic characteristics among the groups studied. In agreement with Hernandez-Andrade et al.<sup>36</sup> and Van Mieghem et al.<sup>33</sup>, values above 0.43 would serve as a warning signal in preterm PROM fetuses in the second half of pregnancy, although there is still no Tei index cut-off that unequivocally separates infected fetuses from normal ones.

However, despite the fact that we detected a lower PI of the MCA in the preterm PROM group compared to normal controls (1.73 x 1.88), compensatory cerebral vasodilatation hypothesized by impairment in the cerebral vascularization of compromised fetuses (sepsis and FIRS) was not found, as well as the opposite did not occur (there was no increase of cerebral tissue resistance).

The alterations of the LV Tei index and the LV ET found in this study in women with preterm RUPREME may help to identify fetuses at risk for FIRS, who may need birth before 34 weeks or more diagnostic (perhaps invasive) investigation or also antibiotic treatment for neonatal sepsis. Moreover, we hope our work will stimulate further investigation of the cerebral hemodynamics in the same context.

## **FINANCING**

The study was financed by the HCPA research incentive fund (Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE).

## REFERENCES

1. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:839-51.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 31;385(9966):420.
3. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002; 60(5 Pt 2):S19–25.
4. Lahra MM and Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:147-51.
5. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6:435-48.
6. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202.
7. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50:652-83.
8. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate* 2003; 83(2):85-96.
9. Ovalle A, Figueroa J, Gómez F, et al. Relación entre doppler de la arteria umbilical, invasión microbiana de la cavidade amniótica, funisitis y resultado adverso neonatal en la rotura de membranas de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(6):375-85.
10. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16:146-57.
11. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:364-76.
12. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6:500-8.

13. Letti Muller AL, Barrios PM, Kliemann LM, et al. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:26-31.
14. Yanowitz T, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic Disturbances in Premature Infants Born after Chorioamnionitis: Association with Cord Blood Cytokine Concentrations *Pediatric Research* 2002; 51: 310–6.
15. Yanowitz TD, Baker RW, Roberts JM, et al. Low blood pressure among very-low-birth-weight infants with fetal vessel inflammation. *Journal of Perinatology* 2004; 24(5):299-304.
16. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:1061-7.
17. Yanowitz TD, Potter DM, Bowen A, et al. Variability in cerebral oxygen delivery is reduced in premature neonates exposed to chorioamnionitis. *Pediatric Research* 2006; 59(2):299-304.
18. Valério EG, Vettorazzi J, Schneider S, et al. Ruptura prematura de membranas ovulares. In: Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, Passos EP, Freitas F, editors. *Rotinas em Obstetrícia*. 7a ed. Porto Alegre: Artmed, 2017; p. 239-48.
19. Pellett A, Tolar W, Merwin D, et al. The Tei Index: Methodology and Disease State Values. *Echocardiog* 2004; 21(7):669-72.
20. Bhide A1, Acharya G, Bilardo CM, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(2):233-39.
21. Hargitai B, Morton T, Cox PM. Examination of the human placenta. *J Clin Pathol* 2004; 57: 785-92.
22. Salafia C, Weigl C, Silberman L. The Prevalence and Distribution of Acute Placental Inflammation in Uncomplicated Term Pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989; 73(3 pt 1):383-9.
23. Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, et al. *Manual of Neonatal Care – Seventh Edition* Ed Lippincott, Williams & Williams.
24. Meuller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75:622-6.
25. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta: I, clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1:127-37.

26. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm pre-labour rupture of membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357:979-88.
27. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, et al. Sepsis neonatal como fator de risco para leucomalácia periventricular em pré-termos de muito baixo peso. *J Pediatr* 2008; 84:211-6.
28. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37:339.
29. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1495.
30. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, et al. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:159-63.
31. Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, et al. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:48-54.
32. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005; 57:263-9.
33. Van Mieghem T, Klaritsch P, Doné E, et al. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:400.e1-400.e7.
34. Raboisson MJ, Bourdages M, Fouron JC. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. *Am J Cardiol* 2003; 91(7):919-21.
35. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 2001 Jan; 18(1):9-13.
36. Hernández-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:227-32.
37. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005; 81(3):273-9.



## TABLES AND FIGURES

Table 1: Demographic characteristics of patients with preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and controls.

Variables	Total (N=68)	Preterm PROM (n=34)	Controls (n=34)	*p value
Age in years – md[95%CI]	24.00[24.53–28.06]	22.00[22.68–28.44]	25.50[24.86 – 29.20]	0.159
Color – n(n%)				1.000
Whites	50(73.5)	25(73.5)	25(73.5)	
Non-whites	18(26.5)	9(26.5)	9(26.5)	
Parity – n(n%)				0.467
0	42(61.8)	19(55.9)	23(67.6)	
1	14(20.6)	9(26.5)	5(14.7)	
≥2	12(17.6)	6(17.6)	6(17.6)	
Gestational age (in weeks) – md[95%CI]	32.57[31.49–32.56]	33.28[31.54–33.06]	31.85[30.96–32.53]	0.465
Minimum	26.4	26.4	26.9	
Maximum	34.3	34.1	34.3	
Smoking – n(n%)				0.732
Yes	10(14.7)	4(11.8)	6(17.6)	
No	58(85.3)	30(88.2)	28(82.4)	

\*PROM: premature rupture of membranes

\*Gestational age of the ultrasound examination (last time in preterm PROM Group).

\*Mann-Whitney test or Chi-Square test with adjusted residual analysis. Significance set at 5% for all analysis.

Table 2: Demographic and obstetric characteristics of patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PROM)

<b>Variables</b>	<b>Preterm PROM (n=34)</b>
Age in years – md[95%CI]	22.00[22.68–28.44]
Gestational age (in weeks) – md[95%CI]	33.28[31.54–33.06]
Minimum	26.4
Maximum	34.1
Time of Amniorrhexis (in weeks) – md[95%CI]	2.00[1.72 – 3.21]
Minimum	0.14
Maximum	9.00
Color – n(n%)	
Whites	25(73.5)
Non-whites	9(26.5)
Parity – n(n%)	
0	19(55.9)
1	9(26.5)
≥2	6(17.6)
Smoking – n(n%)	
Yes	4(11.8)
No	30(88.2)
Type of delivery – n(n%)	
Vaginal	16(47.1)
Cesarean section	18(52.9)
Reason of delivery– n(n%)	
34 weeks	7(20.6)
Spontaneous labor	11(32.4)
Not-reassuring fetal condition	7(20.6)
Clinical chorioamnionitis	6(17.6)
Infectious hemogram	3(8.8)
Cesarean delivery – n(n%)	
Previous cesarean section (≥2)	1(5.6)
Not-reassuring fetal condition	5(27.8)
Failed labor induction	3(16.7)
Pelvic presentation	7(38.9)
Previous cesarean section (1)	2(11.1)
Colonization by streptococcus – n(n%)	
Yes	17(50.0)
No	16(47.1)
NP	1(2.9)

NP: Not performed. \* PROM: premature rupture of membranes

Tabela 3. Frequency of chorioamnionitis according to gestational age at delivery in Preterm Premature Rupture of Membranes PROM

Weeks of gestation	Preterm PROM (n)	Chorioamnionitis (n)	Histologic FIRS (n)
25-28	4	4 (100%)	1 (25%)
29-32	11	6 (54,5%)	4 (36,3%)
33-34	19	7 (36,8%)	1 (5,2%)
Totals	34	17(50,0%)	6 (17,6%)

\*PROM= premature rupture of membranes. FIRS= fetal inflammatory response syndrome

\*Legend: n – absolute frequency. n% - relative frequency

Table 4. Characteristics of patients in the Preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) group related to sepsis and non-sepsis newborns (NB)

Variables	Group preterm PROM			*p value
	Total (N=34)	Septic NB (n=16)	Non-septic NB (n=18)	
Time of Amniorrhexis at end of pregnancy (in days) – md[95%CI]	14.00[12.01–22.46]	13.51[8.41–24.83]	14.53[10.31–25.25]	0.717
Minimum	0.98	2.94	0.98	
Maximum	63.0	63.0	45.0	
Reason of delivery– n(n%)				
34 weeks	7(20.6)	1(6.3)	<b>6(33.3)</b>	<b>0.029</b>
Spontaneous labor	22(32.4)	4(25.0)	7(38.9)	
Not-reassuring fetal condition	7(20.6)	3(18.8)	4(22.2)	
Clinical chorioamnionitis	6(17.6)	<b>6(37.5)</b>	0(0.0)	
Infectious hemogram	3(8.8)	2(12.5)	1(5.6)	
Gestational age (in weeks) – md[95%CI]	33.28[31.54–33.06]	31.64[29.74–32.40]	33.85[32.89 – 33.89]	<b>0.001</b>
Minimum	26.4	26.4	30.4	
Maximum	34.1	34.0	34.1	
Weight of the NB (in g) - mean±SD	1960.00[1666.70–1987.12]	1552.50±453.25	2070.83±306.79	<b>0.001</b>
Minimum	665.00	665.00	1450.00	
Maximum	2860.00	2185.00	2860.00	
NICU hospitalization (in days) – md[95%CI]	18.50[20.23 – 40.47]	25.50[24.09–61.91]	12.00[11.44–26.78]	<b>0.021</b>
Minimum	3	3	5	
Maximum	106	106	50	

\*PROM: premature rupture of membranes; NB: newborn

\*Legend: n – absolute frequency. n% - relative frequency. p – statistical significance.

\*Student's t test, Mann-Whitney test or Chi-Square test with adjusted residual analysis. Bold number: related variables.

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

Variables	Total (n=68)	Preterm PROM (n=34)	Controls (n=34)	*p value
ICT + IRT LV (in cm/sec) – mean±SD	70.39±12.34	75.36±11.45	67.18±11.97	<b>0.002</b>
Interval ‘a’ (in cm/sec) – mean±SD	241.46±14.44	241.05±14.70	241.74±14.49	0.910
ET LV (in cm/sec) – mean±SD	171.09±12.44	165.68±7.94	174.59±13.63	<b>0.001</b>
Tei-index LV – mean±SD	0.41±0.08	0.46±0.07	0.38±0.08	<b>≤0.0001</b>
E/A Ratio** Mitral – md[95%CI]	0.74[0.72–0.80]	0.74[0.69–0.84]	0.75[0.71–0.80]	0.775
FHR (in beat/min) – mean±SD	141.75±7.89	140.55±7.83	142.53±7.94	0.803

Student’s t test or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

\*LV= Left Ventricle. ICT + IRT= Isovolumetric Contraction Time + Isovolumetric Relaxation Time. Interval ‘a’= Interval between the opening and closing of the atrioventricular valve cessation to the start of ventricular influx. ET= Ejection Time. Tei-Index= Myocardial performance Doppler Index. \*\*E/A Ratio= E wave speed peak by A wave speed peak in ventricular diastole – reflects the blood speed alterations during atrial contraction. FHR= fetal heart rate. Significance set at 5% for all analysis.

Table 6: Fetal Middle Cerebral Artery (MCA) Doppler values in patients with preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and controls.

Variables	Total (N=68)	Preterm PROM (n=34)	Controls (n=34)	*p value
RI – mean±SD	0.81±0.05	0.80±0.05	0.82±0.04	<b>0.050</b>
PI – mean±SD	1.81±0.22	1.73±0.22	1.88±0.19	<b>0.004</b>
FHR – md[95%CI]	143.00[139.40–144.19]	144.00[138.81–146.90]	139.00[138.00–143.47]	0.126

Student’s t test or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

\*MCA: middle cerebral artery. PROM: premature rupture of membranes. RI= resistance index. PI= pulsatility index. FHR= fetal heart rate.

Table 7: Fetal Middle Cerebral Artery values and Echocardiography Doppler parameters in patients with preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and association with Neonatal Sepsis.

Variables	Preterm PROM with neonatal sepsis n= 16	Preterm PROM without neonatal sepsis n= 18	*p value
ICT + IRT LV (in cm/sec) – mean±SD	79.82±11.37	70.91±10.11	<b>0.017</b>
Interval ‘a’ (in cm/sec) – mean±SD	243.73±16.56	238.36±12.79	0.523
ET LV (in cm/sec) – mean±SD	163.91±8.38	167.45±7.43	0.069
Tei-index LV – mean±SD	0.49±0.07	0.44±0.06	<b>0.005</b>
E/A Ratio** Mitral – md[95%CI]	0.73[0.62–0.88]	0.74[0.68–0.88]	0.490
FHR (in beat/min) – mean±SD	138.27±7.14	142.83±8.15	0.332
MCA Resistance Index - md[95%CI]	0.79[0.77–0.86]	0.81[0.75–0.82]	0.366
MCA Pulsatility Index- md[95%CI]	1.64[1.58–1.87]	1.81[1.56–1.90]	0.227
FHR (in beat/min) – md[95%CI]	144.00[134.17–150.20]	143.00[130.22–146.68]	0.360

Student’s t test or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

\*LV= Left Ventricle. ICT + IRT= Isovolumetric Contraction Time + Isovolumetric Relaxation Time. Interval ‘a’= Interval between the opening and closing of the atrioventricular valve cessation to the start of ventricular influx. ET= Ejection Time. Tei-Index= Myocardial performance Doppler Index. \*\*E/A Ratio= E wave speed peak by A wave speed peak in ventricular diastole – reflects the blood speed alterations during atrial contraction. MCA= middle cerebral artery. FHR= fetal heart rate.

Table 8: Fetal Middle Cerebral Artery (MCA) values and Echocardiography Doppler parameters in patients with preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and association with FIRS (chorionic funisitis and vasculitis)

Variables	Preterm PROM with FIRS n=6	Preterm PROM without FIRS n=28	*p value
ET LV in cm/sec (mean± sd)	156.50±5.43	167.25±7.81	<b>0.003</b>
Interval ‘a’ in cm/sec – md[95%CI]	236.50[225.63–245.04]	239.50[237.27–248.02]	0.161
ICT + IRT LV* in cm/sec (mean± sd)	78.83±7.36	75.39±10.80	0.465
Tei-index LV (mean± sd)	0.51±0.05	0.46±0.06	0.079
E/A Ratio** Mitral – md[95%CI]	0.74[0.58–0.83]	0.73[0.68–0.87]	0.639
FHR in beat/min (mean± sd)	145.00±7.98	142.61±8.73	0.541
MCA Resistance Index – md[95%CI]	0.79[0.75–0.90]	0.79[0.77–0.81]	0.750
MCA Pulsatility Index (mean± sd)	1.74±0.24	1.73±0.22	0.911
FHR in beat/min (mean± sd)	144.17±9.15	142.57±12.18	0.765

Student’s t test or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

\*LV= Left Ventricle. ICT + IRT= Isovolumetric Contraction Time + Isovolumetric Relaxation Time. Interval ‘a’= Interval between the opening and closing of the atrioventricular valve cessation to the start of ventricular influx. ET= Ejection Time. Tei-Index= Myocardial performance Doppler Index. \*\*E/A Ratio= E wave speed peak by A wave speed peak in ventricular diastole – reflects the blood speed alterations during atrial contraction. MCA= middle cerebral artery. FHR= fetal heart rate.

Table 9: Fetal Middle Cerebral Artery (MCA) values and Echocardiography Doppler parameters in patients with preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and association with acute histologic chorioamnionitis.

Variables	Preterm PROM with chorioamnionitis n=17	Preterm PROM without chorioamnionitis n=17	*p value
ET LV in cm/sec (mean± sd)	162.59±8.30	168.12±7.91	0.055
Interval 'a' in cm/sec (mean± sd)	241.06±12.15	241.65±14.83	0.900
ICT + IRT LV* in cm/sec (mean± sd)	78.47±10.09	73.53±10.12	0.164
Tei-index LV (mean± sd)	0.49±0.07	0.44±0.04	<b>0.046</b>
E/A Ratio** Mitral* - md[95%CI]	0.75[0.67–0.92]	0.70[0.64–0.80]	0.483
FHR in beat/min (mean± sd)	141.47±8.31	144.59±8.72	0.294
MCA Pulsatility Index (mean± sd)	1.70±0.24	1.77±0.20	0.384
MCA Resistance Index – md[95%CI]	0.79[0.76–0.82]	0.81[0.78–0.83]	0.290
FHR in beat/min (mean± sd)	141.71±12.99	144.00±10.29	0.572

Student's t test or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

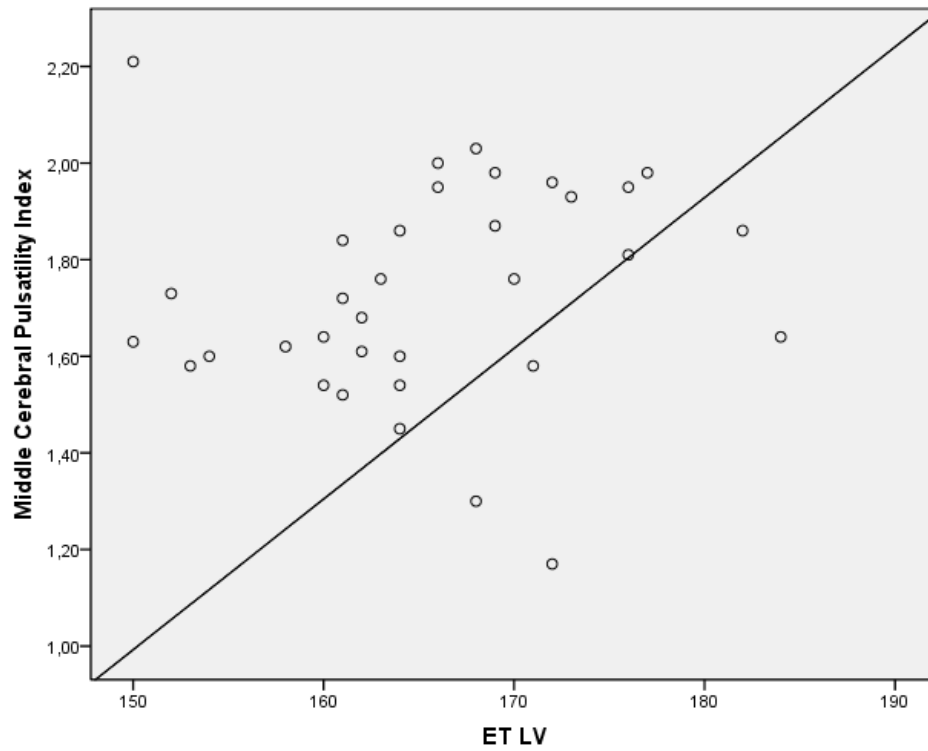
\*LV= Left Ventricle. ICT + IRT= Isovolumetric Contraction Time + Isovolumetric Relaxation Time. Interval 'a'= Interval between the opening and closing of the atrioventricular valve cessation to the start of ventricular influx. ET= Ejection Time. Tei-Index= Myocardial performance Doppler Index. \*\*E/A Ratio= E wave speed peak by A wave speed peak in ventricular diastole – reflects the blood speed alterations during atrial contraction. MCA= middle cerebral artery. FHR= fetal heart rate.

Table 10. Neonatal morbidity and mortality in patients with Preterm Premature Rupture of Membranes (PROM) and association with acute histologic chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS)

Variables	PROM n=34	PROM with FIRS n=6	PROM with chorioamnionitis n=11	PROM without chorioamnionitis/FIRSn=17
Mortality (%)	3 (8.8)	1(16.7)	1(9,1)	1(5.9)
Neonatal sepsis (%)	16(47.1)	5(83.3)	6(54,5)	1(5.9)
Pneumonia (%)	2(5.9)	0(0.0)	0	2(11.8)
Necrotizing enterocolitis (%)	1(2.9)	1(16.7)	0	0
Intraventricular hemorrhage (%)	6(17.6)	3(50.0)	3(27,2)	0
Periventricular leukomalacia (%)	3(8.8)	0(0.0)	2(18,2)	1(5.9)

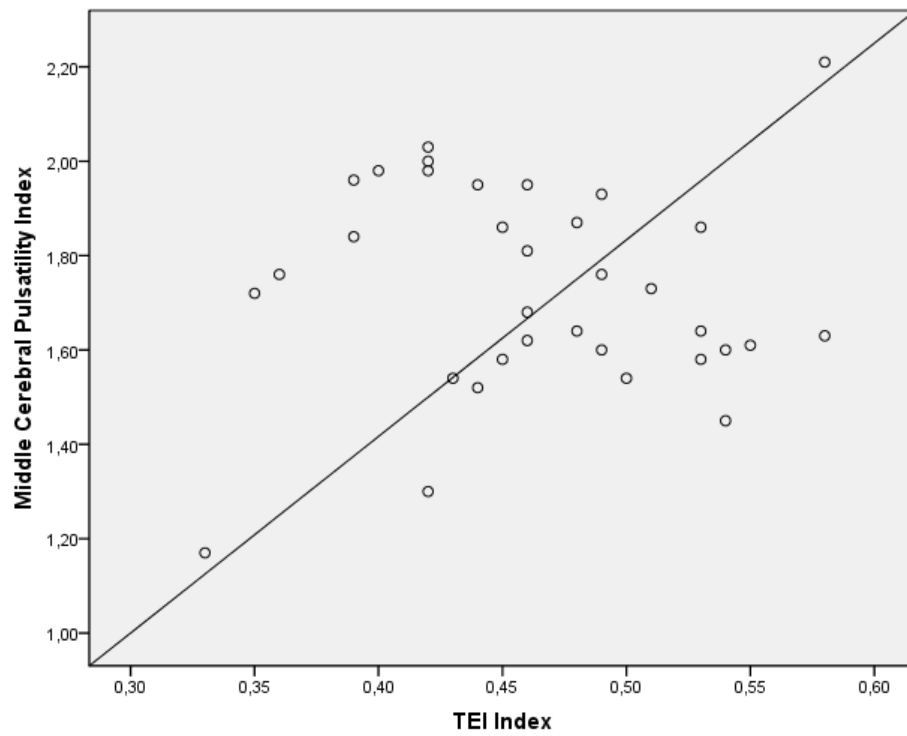
\*PROM: premature rupture of membranes; FIRS: Fetal Inflammatory Response Syndrome

\*Legend: n – absolute frequency. n% - relative frequency.



rs: 0.288, p=0.099

Figure 1. Correlation MCA (PI) x LV ET Doppler



rs: -0.176, p=0.320

Figure 2. Correlation MCA (PI) x LV Tei index Doppler

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos esforços estão sendo utilizados mundialmente para prevenir ou identificar mulheres que possam desenvolver parto prematuro com ou sem RUPREME. Mas, além disso, precisamos expandir nosso conhecimento acerca do comportamento fetal nesse contexto e de como diagnosticar o comprometimento infeccioso fetal, através de ferramentas que sejam disponíveis para todos os clínicos.

O índice Tei é um marcador precoce de disfunção cardíaca global a diferentes insultos fetais, que se mostra alterado na RUPREME pré-termo e em fetos com FIRS, segundo dados da literatura e do presente estudo. Mas, ainda não há um limite do índice Tei que separe inequivocamente os fetos infectados dos normais, apesar de alguns autores sugerirem que valores acima de 0,43 devam servir como alerta.

O TE do VE é parte integrante, e talvez a mais significativa, do cálculo do índice Tei juntamente com os tempos isovolumétricos. Assim como o Tei, o TE mostra-se alterado na FIRS e ainda não tem um *cut-off* para o comprometimento fetal. No entanto, o TE é de mais fácil execução e, assim, menos suscetível aos problemas de reprodutibilidade.

Sozinhos, esses índices ainda não podem ser usados para definir o momento do nascimento, mas, associados com outros parâmetros venosos ou arteriais, talvez possam contribuir para definir a condição fetal e decidir entre nascimento ou prosseguimento da gestação.

Quanto à avaliação da vascularização cerebral fetal, a ACM é um vaso de participação fundamental na circulação cerebral e que responde à hipoxemia com vasodilatação. Entretanto, os mecanismos da injúria cerebral induzida por inflamação/infecção ainda não estão definidos. Além disso, na prática diária, percebe-se que o Doppler da ACM é muito sujeito aos movimentos fetais e maternos, ou seja, alterações discretas em sua aferição serão tidas como normais. Talvez a ACM se mostre alterada somente em casos mais graves de infecção, com comprometimento avançado do feto.



## PERSPECTIVAS

Dentro da mesma linha de pesquisa desta Tese, são perspectivas:

- Seguimento da avaliação do índice Tei do VE e o TE do VE nas gestantes com RUPREME pré-termo que internarem no HCPA para conduta conservadora para aumentar o número de casos estudados;
- Aumentar o número de controles normais estudados afim de obter uma curva de normalidade da nossa população para o Tei do VE e o TE do VE;
- Encontrar *cut-off* para o Tei do VE e o TE do VE na FIRS;
- Avaliar as alterações do ventrículo direito fetal na FIRS;
- Pesquisar a associação da medida do Tei do VE e do TE do VE com alterações ultrassonográficas de outros órgãos fetais que possam estar envolvidos na FIRS, como o timo, o baço, a adrenal;
- Expandir a pesquisa da circulação cerebral na FIRS.

**ANEXO 1:****PROTOCOLO COLETA DE DADOS**

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO**

- 1) Nome: \_\_\_\_\_
- 2) Número de prontuário \_\_\_\_\_
- 3) Idade: \_\_\_\_\_ anos
- 4) Cor: (1) branca (2) preta (3) mista
- 5) Escolaridade:  
 (0) analfabeta (1) primeiro grau incompleto (2) primeiro grau completo (3) segundo grau incompleto (4) segundo grau completo (5) superior incompleto (6) superior completo

**HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA**

- 6) G \_\_\_ P \_\_\_ C \_\_\_ A \_\_\_
- 7) Idade Gestacional: inclusão: \_\_\_\_\_ semanas interrupção: \_\_\_\_\_ semanas
- 8) Tempo de bolsa rota: inclusão \_\_\_\_\_ dias interrupção: \_\_\_\_\_ dias
- 9) Motivo da interrupção da gestação:  
 \_\_\_\_\_
- 10) Tipo de parto: ( ) normal ( ) cesariana – indicação (1) SFA  
 (2) DCP  
 (3) Pélvico  
 (4) Iterativa  
 (5) Falha de indução  
 (6) Outra: \_\_\_\_\_
- 11) Hemograma: ( ) normal ( ) infeccioso – data: \_\_\_\_\_
- 12) Pesquisa Estrepto B: ( ) ausente ( ) presente – data: \_\_\_\_\_
- 13) Peso RN: \_\_\_\_\_ g
- 14) APGAR RN: 1' \_\_\_\_\_ 5' \_\_\_\_\_
- 15) Intercorrências RN: (1) Sepsis  
 (2) BCP  
 (3) Enterocolite necrotizante  
 (4) Hemorragia Intraventricular  
 (5) Outra: \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA FETAL**

- 16) Observações ecográficas

Data: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**ESTUDO DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MEDIA**

17) Observações ecográficas:

Data: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**ANATOMIA PATOLÓGICA**

18) Cordão Umbilical:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

19) Membranas Amnióticas:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

20) Placenta:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO 2:****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CASOS**

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa chamado: *TEMPO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO E FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM FETOS EM RISCO DE SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA FETAL*. Em outras palavras, esta pesquisa se refere ao estudo da circulação do coração e do cérebro do feto para tentar identificar os fetos com infecção no caso de ruptura da bolsa de líquido.

Quando ocorre o rompimento da bolsa de líquido antes das 34 semanas de gestação (8 meses), o bebê ainda não está pronto para nascer. O que se faz atualmente é aguardar até as 34 semanas para que, com o pulmão e os demais órgãos mais maduros, o feto tenha melhores condições de sobreviver, a menos que aconteçam complicações que levem à interrupção da gestação antes deste período. Uma dessas complicações é a infecção, que pode afetar tanto a gestante quanto o feto.

Quase metade dos fetos de gestantes com bolsa rota terá infecção e identificar esses fetos com infecção é muito importante para lidar com as complicações após o nascimento.

O nosso trabalho de pesquisa se justifica na necessidade de encontrar exames que possam identificar a infecção no feto de maneira precoce, e assim tentar diminuir as consequências graves para o recém-nascido.

O objetivo desse estudo é avaliar se o fluxo de sangue no coração e no cérebro do feto se modificam quando há infecção do feto, em gestantes com rompimento da bolsa de líquido antes das 34 semanas.

Como conduta de rotina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, todas as gestantes internadas por bolsa de líquido rota são investigadas na procura de infecção e de outras situações que possam prejudicar o bebê através de exames de sangue, de urina e de secreção vaginal e ecografia obstétrica comum. Ao participar desse estudo, além destes exames de rotina, você realizará ecografia para avaliar o fluxo de sangue pela artéria cerebral média (um vaso do cérebro do feto) e ecografia para avaliar o coração do feto, que serão realizadas duas vezes por semana, até o nascimento. As ecografias da pesquisa duram em média 10 minutos cada uma, e não atrapalharão na conduta a ser tomada pela equipe dos seus médicos responsáveis. Após o nascimento, verificaremos no prontuário se o bebê teve infecção ou não, e se a placenta apresentou sinais de infecção ou não.

A sua participação neste estudo não trará benefício direto para você ou para seu bebê, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o rompimento da bolsa de líquido e a infecção do feto, e os resultados poderão auxiliar estudos futuros e, talvez, outras gestantes com o mesmo problema.

A realização das ecografias da pesquisa não traz nenhum risco conhecido para você ou para o feto.

Sinta-se à vontade em participar deste estudo ou não. Se decidir não participar, ou se escolher por sair do estudo em qualquer momento, isso em nada influenciará seu atendimento nesse Hospital.

Informamos que não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e você não terá nenhum custo com respeito às ecografias realizadas.

Os dados de identificação pessoal dos participantes dessa pesquisa não serão revelados em hipótese alguma, sendo os resultados divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas, antes e durante a realização da pesquisa, através de contato com os pesquisadores (Dr. José Antônio Magalhães e Dra. Daniela Vettori – Serviço de Ginecologia/Obstetrícia - telefone 33598117). O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone 33597640, das 8h às 17h).

Este documento foi elaborado em duas vias, sendo que uma via será entregue a você e a outra será mantida com o grupo de pesquisadores.

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

NOME PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

NOME PESQUISADOR: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

LOCAL E DATA: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3:****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CONTROLES**

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa chamado: *TEMPO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO E FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM FETOS EM RISCO DE SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA FETAL*. Em outras palavras, esta pesquisa se refere ao estudo da circulação do coração e do cérebro do feto para tentar identificar os fetos com infecção no caso de ruptura da bolsa de líquido. Você e seu feto não têm esses problemas; você está sendo convidada a participar como **CONTROLE**, para comparação dos resultados dos exames.

Quando ocorre o rompimento da bolsa de líquido antes das 34 semanas de gestação (8 meses), o bebê ainda não está pronto para nascer. O que se faz atualmente é aguardar até as 34 semanas para que, com o pulmão e os demais órgãos mais maduros, o feto tenha melhores condições de sobreviver, a menos que aconteçam complicações que levem à interrupção da gestação antes deste período. Uma dessas complicações é a infecção, que pode afetar tanto a gestante quanto o feto.

Quase metade dos fetos de gestantes com bolsa rota terá infecção e identificar esses fetos com infecção é muito importante para lidar com as complicações após o nascimento.

O nosso trabalho de pesquisa se justifica na necessidade de encontrar exames que possam identificar a infecção no feto de maneira precoce, e assim diminuir as consequências graves para o recém-nascido.

O objetivo desse estudo é avaliar se o fluxo de sangue no coração e no cérebro do feto se modificam quando há infecção do feto, nas gestantes com rompimento da bolsa de líquido antes das 34 semanas.

Ao participar desse estudo, as gestantes com rompimento da bolsa de líquido realizarão ecografia para avaliar o fluxo de sangue pela artéria cerebral média (um vaso do cérebro do feto) e ecografia para avaliar o coração do feto.

Para analisarmos os resultados destas ecografias, precisamos comparar esse grupo de gestantes com bolsa de líquido rompida com um grupo de gestantes sem rompimento da bolsa de líquido, como você. Ou seja, **VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADA A PARTICIPAR DO GRUPO CONTROLE, SEM ROMPIMENTO DA BOLSA DE LÍQUIDO.**

Se você decidir participar do estudo, realizará dois exames ecográficos (um para ver o funcionamento do coração e outro para ver o fluxo sanguíneo do cérebro do bebê), no mesmo dia da consulta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As ecografias da pesquisa duram em média 10 minutos cada uma, e não atrapalharão na conduta a ser tomada pela equipe dos seus médicos responsáveis. Após o nascimento, verificaremos no prontuário se o bebê teve infecção ou não, e se a placenta apresentou sinais de infecção ou não.

A sua participação neste estudo não trará benefício direto para você ou para seu bebê, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre as gestantes com rompimento da bolsa de líquido e a infecção do feto e os resultados poderão auxiliar estudos futuros e, talvez, novas gestantes com esse problema.

A realização das ecografias da pesquisa não traz nenhum risco conhecido para você ou para o feto.

Sinta-se à vontade em participar deste estudo ou não. Se decidir não participar, ou se escolher por sair do estudo em qualquer momento, isso em nada influenciará seu atendimento nesse Hospital.

Informamos que não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e você não terá nenhum custo com respeito às ecografias realizadas.

Os dados de identificação pessoal dos participantes dessa pesquisa não serão revelados em hipótese alguma, sendo os resultados divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante a realização da pesquisa, através de contato com os pesquisadores (Dr. José Antônio Magalhães e Dra. Daniela Vettori – Serviço de Ginecologia/Obstetrícia - telefone 33598117). O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone 33597640, das 8h às 17h).

Este documento foi elaborado em duas vias, sendo que uma via será entregue a você e a outra será mantida com o grupo de pesquisadores.

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

NOME PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

NOME PESQUISADOR: \_\_\_\_\_ ASSINATURA: \_\_\_\_\_

LOCAL E DATA: \_\_\_\_\_