

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
Programa de Pós-Graduação em Patologia**

Cristine Dietrich

Corticoide no Manejo do Trabalho de Parto Pré-Termo e seu Efeito sobre a Avaliação do Doppler das Artérias Oftálmicas e Artérias Uterinas

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
Programa de Pós-Graduação em Patologia**

Cristine Dietrich

**Corticoide no Manejo do Trabalho de
Parto Pré-Termo e seu Efeito sobre a
Avaliação do Doppler das Artérias
Oftálmicas e Artérias Uterinas**

**Porto Alegre
2015**

Cristine Dietrich

**Corticoide no Manejo do Trabalho
de Parto Pré-Termo e seu Efeito
sobre a Avaliação do Doppler das
Artérias Oftálmicas e Artérias
Uterinas**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Prof.^a Dr.^a Patrícia El Beitune

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre
2015**

Catálogo na Publicação

Dietrich, Cristine

Corticoide no manejo do trabalho de parto pré-termo e seu efeito sobre a avaliação do doppler das artérias oftálmicas e artérias uterinas / Cristine Dietrich. -- 2015.

VIII + 46 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Patrícia El Beitune;
coorientador(a): Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa.

1. trabalho de parto prematuro. 2. pré-eclâmpsia. 3. artéria oftálmica. 4. doppler. 5. corticoesteroide.
I. Título.

“O importante é não parar de questionar.”
Albert Einstein

Agradecimentos

Ao finalizar a dissertação de mestrado, quero deixar meus sinceros agradecimentos a todos os que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Primeiramente, agradeço aos meus pais, de maneira especial, pois sempre dedicaram o possível à minha educação, incentivando-me e apoiando-me sempre em minha profissão. À minha irmã querida, Caroline, por ser um grande exemplo de otimismo e apoio nos momentos difíceis.

Ao meu marido, Fernando, por me incentivar constantemente, nos momentos mais complicados desta caminhada, pela disponibilidade em me auxiliar nas dificuldades técnicas e preocupação para que tudo transcorresse da melhor forma possível.

Agradecimento especial também à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Patrícia El Beitune, que me recebeu como aluna com muito carinho e confiança, minha eterna gratidão por todo o incentivo, dedicação contínua e oportunidade grandiosa de aprendizado qualificado no âmbito da obstetria e da ultrassonografia.

Muito obrigada da mesma forma, de maneira especial, ao meu co-orientador, Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa, pela disposição, motivação e contribuição científica de inestimável qualidade para a execução do presente estudo.

Aos meus professores do setor de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, nosso coordenador Dr. André Campos da Cunha, pela abertura de espaço para a realização desta pesquisa no serviço, Dra. Rosilene Betat, Dr. Jorge Telles, pelo conhecimento sólido e ética compartilhados desde a residência médica até o presente momento.

Ao também professor, agora mestre Dr. Paulo Renato Fell, pelo estímulo e orientações logo no início do mestrado, pela parceria no curso das disciplinas do programa e pelas dicas, apoio e preocupação até a conclusão desta dissertação.

Aos residentes da Medicina Fetal do mesmo serviço, pelas dicas e sugestões e auxílio na captação das pacientes para o estudo.

A todos os colegas médicos, residentes, acadêmicos e equipe de enfermagem do pré-natal de alto risco do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, pelo ótimo convívio diário, pela parceria e amizade.

Aos meus amigos e familiares que torceram pelo bom andamento deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e seus professores, pela qualidade do ensino e convivência.

À Secretária do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Maristela Pasin, sempre atenciosa, dedicada, e disposta a ajudar.

Aos colegas da pós-graduação, que foram grandes parceiros de incentivo desde o início da caminhada.

Sumário

1.0 Introdução	1
1.1 Artérias uterinas	1
1.2 Artérias oftálmicas	3
1.3 Trabalho de parto pré-termo.....	6
1.4 Corticosteroides.....	9
1.5 Corticosteroides e seu efeito vascular.....	11
1.6 Justificativa.....	14
1.7 Referências bibliográficas	16
2.0 Objetivos	23
3.0 Artigo científico redigido em inglês	24
4.0 Considerações finais	48
5.0 Anexos	49
5.1 Anexo A - Figuras	49
5.2 Anexo B - Protocolo clínico.....	53
5.3 Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	54
5.4 Anexo D – Parecer Consubstanciado do CEP.....	55

Lista de abreviaturas utilizadas

ANCOVA	Análise de covariância
CD	Cristine Dietrich
Creat	Creatinina
DHL	Desidrogenase láctica
FRP	Frequência de repetição de pulso
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
IRAO	Índice de resistência da artéria oftálmica
mg	Miligrama
PE	Pré-eclâmpsia
Plaq	Plaquetas
<i>IUGR</i>	<i>Intrauterine growth restriction</i>
SARN	Síndrome da angústia respiratória neonatal
TEP	Tamanho de efeito padronizado
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TP	Tempo de protrombina
TPP	Trabalho de parto prematuro
vs	<i>Versus</i>

Resumo da dissertação

Introdução: As doenças hipertensivas gestacionais e o trabalho de parto pré-termo persistem como expressivos desafios na clínica obstétrica, notadamente em função da elevada morbidade e mortalidade perinatal. Os benefícios do uso de glicocorticoides antenatal nestas gestantes estão bem estabelecidos na literatura. Especula-se se a Dopplervelocimetria das artérias uterinas e oftálmicas poderia sofrer influência pelo uso de corticoide.

Objetivo: Avaliar a influência do corticosteroide sobre os índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas e oftálmicas de gestantes sob risco de parto pré-termo, comparando-os com os de gestantes de baixo risco e tentando verificar se o uso desta medicação poderia alterar os seus valores e resultar em redução da acurácia de predição de doenças como a pré-eclâmpsia.

Material e métodos: Estudo transversal prospectivo com amostra composta por gestantes entre 26 e 34 semanas de gravidez divididas em dois grupos: baixo risco (grupo controle, n= 22) e grupo de trabalho de parto prematuro (TPP) que necessitaram de corticoide (casos, n=13). A avaliação das pacientes foi realizada por meio da aplicação de um protocolo clínico e medição dos índices de pulsatilidade e de resistência das artérias uterinas e oftálmicas através do ultrassom com Doppler. As medições no grupo dos casos foram realizadas 24 a 48 horas após a administração das duas doses de corticosteroide. Consideraram-se significativas as diferenças com valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: Não houve evidências de diferenças significativas entre os valores dos índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas e oftálmicas das gestantes do grupo dos casos e dos controles.

Conclusão: Os dados obtidos sugerem que se poderia fortalecer a manutenção da utilização do Doppler de artéria oftálmica na predição e diagnóstico de pré-eclâmpsia mesmo após a administração do corticoide, visto que sua acurácia não foi, pelo menos com os dados preliminares aqui relatados, influenciada pelo uso desta medicação.

Palavras-chave: trabalho de parto prematuro; pré-eclâmpsia; artéria oftálmica; Doppler; corticosteroide.

1 Introdução

1.1 Artérias uterinas

Na gravidez com evolução normal, as artérias espiraladas no leito placentário são invadidas pelo trofoblasto, que fica incorporado dentro da parede do vaso e substitui a camada muscular do endotélio e do tecido neural (Brosens e cols., 1972; Khong e cols., 1986; Meekins e cols., 1995; Brosens e cols., 2010). Tais mudanças fisiológicas convertem as artérias espiraladas de estreitos vasos musculares para amplos canais não musculares independentes do controle vasomotor materno (Yu e cols., 2005; Plasencia e cols., 2007). O remodelamento das artérias uterinas espiraladas resulta na formação de um sistema local de baixa resistência arteriolar que é essencial ao aumento do suprimento sanguíneo para o desenvolvimento e crescimento do feto (Pridjian e Puschett, 2002).

A falência do remodelamento vascular impede uma resposta adequada ao aumento da demanda do fluxo sanguíneo que ocorre durante a gestação, diminuindo a perfusão útero-placentária e provocando isquemia da placenta (Cavalli e cols., 2009).

Este processo de placentação é refletido na medição da impedância das artérias uterinas que pode ser investigada por meio da medição do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina (Yu e cols., 2005; Plasencia e cols., 2007).

Um dos métodos preditivos de pré-eclâmpsia (PE) utilizados na prática clínica atual é a Dopplervelocimetria das artérias uterinas no segundo trimestre de gravidez (Cnossen e cols., 2008).

A impedância ao fluxo nas artérias uterinas diminui com a idade gestacional. A queda inicial até 24-26 semanas é devida à invasão trofoblástica das artérias espiraladas, mas a queda contínua da impedância pode ser explicada em parte pelo efeito hormonal persistente sobre a elasticidade das paredes arteriais. A impedância da artéria uterina situada homolateral à implantação placentária é menor em relação à artéria uterina contralateral, o que pode ser explicado pela maior invasão trofoblástica às artérias espiraladas homolaterais, sendo transmitida a outras partes da circulação uterina por meio das colaterais (Nicolaidis e cols., 2002). (Figura 1)

Nos últimos cinco a dez anos, os estudos dopplerfluxométricos das artérias uterinas têm deixado de ser realizados no segundo trimestre para serem feitos no primeiro trimestre da gravidez, com o intuito de detectar mais cedo as pacientes com risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente casos mais graves e precoces (Papageorghiou, 2008).

Especificamente, o índice de pulsatilidade médio (IPM) tem sido estudado como uma medida objetiva, em intervalos normais de 11-41 semanas (Scazzocchio e Figueras, 2011).

A alta impedância no fluxo das artérias uterinas é, portanto, uma evidência indireta de anormalidade placentária que se tem correlacionado melhor à forma precoce e grave da pré-eclâmpsia (von Dadelszen e cols., 2003; Espinoza e cols., 2007; Stepan e cols., 2007).

A técnica de avaliação do Doppler das artérias uterinas é realizada por via transabdominal, em que se obtém um corte sagital do útero, canal cervical e orifício cervical interno. Os transdutores são suavemente inclinados para o lado, e o mapeamento com fluxo colorido deve ser utilizado para identificar cada artéria uterina adjacente à cérvix e ao orifício cervical interno do útero. O Doppler pulsado é utilizado com volume de amostragem fixada em 2 mm para cobrir todo o vaso. Deve-se tomar cuidado para assegurar que o ângulo de insonação não ultrapasse 30 graus. Quando três formas de onda consecutivas semelhantes são obtidas, o IP é medido e o IP médio das artérias esquerda e direita deve ser calculado (Carbone e cols., 2011).

O menor, maior ou a média dos índices de resistência (IR) das artérias uterinas são comparáveis em sensibilidade para a predição de pré-eclâmpsia. Quaisquer diferenças que existam entre os índices das artérias uterinas são improváveis de ter um impacto significativo sobre a sensibilidade do rastreio (Napolitano e cols., 2011).

1.2 Artérias oftálmicas

A circulação orbital é composta por vasos arteriais que se originam da artéria oftálmica, sendo esta artéria ramo direto da carótida interna, que é responsável por grande parte da irrigação cerebral. A artéria oftálmica raramente poderá originar-se da artéria meníngea média ou da artéria comunicante anterior (Cerri e cols., 1996), e na órbita ela se encontra localizada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. Esse vaso origina-se

na região temporal e posterior ao nervo óptico, dirigindo-se anteriormente ao nível da região nasal, depois de cruzar o nervo óptico, onde dá origem a grande parte dos seus ramos: artéria central da retina, artérias ciliares posteriores, artéria lacrimal, artéria supratrocLEAR e artéria supraorbital (Hayreh e Dass, 1962; Hayreh, 1963).

A Dopplervelocimetria colorida da circulação orbital é motivo de estudo há mais de 20 anos, quando foram descritos os padrões de normalidade dos vasos arteriais e venosos orbitais e demonstrada sua importância na investigação de doenças oculares e retrobulbares (Erickson e cols., 1989; Lieb e cols., 1991; Guthoff e cols., 1991).

A artéria oftálmica é um vaso que apresenta semelhanças embrionárias, anatômicas e funcionais com os vasos centrais; por isso, seu estudo tem despertado interesse crescente (Bill, 1975; Belfort e Saade, 1993).

A avaliação destes vasos não ficou restrita à área da oftalmologia. Hata e cols. (1992) iniciaram o emprego do método Doppler para análise de vasos orbitais em gestantes, avaliando a artéria oftálmica em pacientes com pré-eclâmpsia leve e grave e registrando diminuição significativa dos índices de pulsatilidade da artéria oftálmica, contrariando a hipótese inicial de vasoconstrição no território ocular (Hata e cols., 1992).

Posteriormente, vários autores publicaram estudos sobre esse assunto, confirmando a presença de sinais de vasodilatação nas artérias oftálmica e central da retina associada à hiperperfusão orbital nos casos de pré-eclâmpsia (Hata e cols., 1995; Giannina e cols., 1997; Hata e cols., 1997; Nakatsuka e cols., 2002; Takata e cols., 2002; Ayaz e cols., 2003; Diniz e cols., 2008).

No sistema nervoso central, a hiperperfusão demonstrada por valores menores do índice de resistência da artéria oftálmica (IRAO) é particularmente importante para a realização de diagnóstico diferencial entre PE e hipertensão arterial crônica. Pacientes portadoras de hipertensão arterial crônica tendem a apresentar resultados de IRAO semelhantes aos de gestantes normotensas (Hata e cols., 1997). Uma vez que a diferenciação entre hipertensão arterial crônica e pré-eclâmpsia não é sempre simples, clínica e laboratorialmente, a Dopplerfluxometria da artéria oftálmica poderia adquirir não somente importância para o diagnóstico, mas também na conduta para pacientes com níveis pressóricos elevados na gestação (Brandão e cols., 2012).

A técnica do exame foi descrita por vários autores com discretas modificações. Alguns escrevem que o exame deve ser realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo. O transdutor é posicionado transversalmente à pálpebra superior do paciente com os olhos fechados após a colocação de uma gota de gel. O examinador deve realizar movimentos no sentido cranial e caudal, a fim de identificar os vasos, tendo cuidado para não pressionar o transdutor sobre a pálpebra, pois esta pressão pode alterar os resultados dopplervelocimétricos obtidos. O equipamento usado para o exame deve ser de alta resolução, com transdutor linear eletrônico de 7,5 MHz. O ângulo de insonação da amostra volume da Dopplervelocimetria deve ser preferencialmente abaixo de 20 graus, com filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso (FRP) de 125 kHz e volume da amostra de 2 mm. O tempo médio descrito para a execução do exame é de 5 a 15 minutos para cada órbita (Erickson e cols., 1989; Belfort e cols., 1999).

A artéria oftálmica será identificada mais profundamente na face temporal da região retrobulbar, sendo possível visualizar o seu cruzamento anterior ao nervo óptico, prosseguindo medialmente em relação ao nervo em sua porção mais superficial. O registro da artéria pode ser feito em qualquer ponto do seu trajeto, onde será obtido um fluxo de maior velocidade, com padrão dicrótico na fase de desaceleração (Lieb e cols., 1991; Diniz e cols., 2004). (Figura 2)

Não há diferença estatisticamente significativa dos dados obtidos de um lado do paciente para o outro quando se trata de doenças sistêmicas ou em pacientes normais (Costa e cols., 1996a), além de ser um exame comprovadamente reprodutível (Costa e cols., 1996b). (Figuras 3 e 4)

1.3 Trabalho de parto pré-termo

O nascimento prematuro refere-se ao parto que ocorre antes de 37 semanas de gestação. Ele pode ou não ser precedido por trabalho de parto prematuro. Embora a gestação a termo seja definida como com idade gestacional de 37 a 41 semanas, o período de 37 a 38 semanas deve ser considerado como “termo precoce” porque recém-nascidos nesta faixa de idade gestacional têm maior morbidade neonatal e mortalidade do que recém-nascidos de “termo completo” de 39 a 40 semanas (Spong, 2013; ACOG, 2013).

O nascimento prematuro é a principal causa direta da morte neonatal (óbito nos primeiros 28 dias de vida). Ele é responsável por 27% das mortes

neonatais no mundo inteiro, o que significa mais de um milhão de mortes por ano (Lawn e cols., 2010; WHO, 2012). As consequências do nascimento prematuro incluem morbidade neonatal e sequelas a longo prazo, incluindo déficits de desenvolvimento neurológico (por exemplo, paralisia cerebral, prejuízo no aprendizado, distúrbios visuais) e aumento do risco de espectro de doenças na idade adulta (Mwaniki e cols., 2012).

Uma das principais consequências do trabalho de parto prematuro entre os recém-nascidos é a síndrome da angústia respiratória neonatal (SARN) (Grgic e cols., 2003), uma doença aguda do pulmão relacionada à imaturidade deste e, especificamente, à deficiência de surfactante (Avery e Mead, 1959). A incidência e a gravidade da SARN mostram uma relação inversa com a idade gestacional (Fedrick e Butler, 1972; Farrell e Avery, 1975; Hjalmarson, 1981; Whitsett e cols., 1994).

O parto pré-termo pode ser dividido de acordo com a idade gestacional em (Goldenberg e cols., 2008):

- Prematuridade extrema: <28 semanas;
- Prematuridade grave: 28-30 semanas;
- Prematuridade moderada: 31-33 semanas;
- Prematuridade quase-termo: 34-36 semanas.

O parto pré-termo é assim definido quando há presença de seis ou mais contrações uterinas associadas à dilatação cervical de pelo menos 2 cm, ou ao apagamento do colo uterino de cerca de 80% (Mari et al., 1996). As melhores formas de prevenir e tratar o parto pré-termo são ainda desconhecidas, provavelmente porque há muitos fatores de risco e desconhecem-se na grande

maioria das vezes seus mecanismos causais subjacentes (Sprague e cols., 2002).

Fatores de risco para parto pré-termo

Maiores	Menores
Gestação múltipla	Hipertermia materna
Polidrâmnio	Sangramento uterino
Anomalia fetal	Pielonefrite/bacteriúria
Anomalia uterina	Tabagismo
Cirurgia abdominal na gestação	Adição de drogas
Abortamento de repetição	Abortamento prévio
Conização uterina prévia	Idade > 35 anos
Cérvice uterina incompetente	Parto pré-termo anterior
Rupreme	Vaginite
Corioamnionite	

Adaptado de Freitas e cols., 2011, p. 111.

Ao longo dos anos, várias estratégias de prevenção, como escore de risco, educação intensiva, consultas de pré-natal frequentes, apoio psicossocial, monitoramento das contrações uterinas, tocólise e combinações dessas foram testados em várias populações de alto risco (Moutquin e cols., 1996), sendo que os estudos mostraram que esses programas tiveram pouco efeito na redução do parto pré-termo (Hueston e cols., 1995; Da Silva, 1994).

Outros autores referem que, depois de várias décadas de pesquisa, existem evidências de que algumas intervenções são adequadas para uso imediato na prática clínica contemporânea para reduzir com segurança a taxa de parto prematuro. Essas intervenções envolvem: estratégias, como a suplementação de progesterona materna; fechamento cirúrgico do colo do útero com cerclagem; prevenção da exposição de mulheres grávidas à fumaça

de cigarro; uso criterioso de tratamentos de fertilidade. A quantificação do grau de sucesso é difícil de prever e será dependente de outros fatores clínicos, culturais, sociais e econômicos que operam em cada ambiente (Newnham e cols., 2014).

Evidências recentes sugerem que a medida ultrassonográfica do comprimento cervical seria um preditor importante no diagnóstico do parto prematuro (Fuchs e cols., 2004). Isso auxiliaria no diagnóstico do trabalho de parto verdadeiro e falso, já que a nossa capacidade em distingui-los clinicamente é de acurácia discutível e, conseqüentemente, a maior parte das pacientes apresentando ameaça de trabalho de parto prematuro são tratadas por meio da hospitalização e administração de tocolíticos e esteroides (Tsoi e cols., 2003).

1.4 Corticosteroides

Há 30 anos que os glicocorticoides são usados no trabalho de parto prematuro para amadurecer o pulmão fetal e reduzir significativamente a incidência da síndrome de desconforto respiratório, hemorragia ventricular e morbimortalidade neonatal em até 50% (Danesh e cols., 2012).

A incidência da segunda principal causa de morbidade neonatal, a hemorragia intracraniana, é reduzida em 50% com o uso do corticoide, assim como a enterocolite necrotizante em 65%, e as mortes neonatais globais em cerca de 40% (Main, 1996).

A estimulação da liberação do surfactante alveolar é o efeito mais importante dos glucocorticoides. A produção de enzimas antioxidantes, a absorção do líquido pulmonar e a maturação alveolar (diferentes efeitos dos glicocorticoides) diminuem a incidência de insuficiência respiratória, e mortalidade neonatal, desde que o parto seja adiado por 24 horas após a injeção (Grier, 2004).

Como resultado, a incidência e a gravidade da síndrome de desconforto respiratório em países desenvolvidos alteraram-se, permitindo mais utilização de ventilação não invasiva e reduzindo os danos aos pulmões (Sugihara e Lessa, 2005). Entre 31 e 34 semanas de idade gestacional, há redução de mais de 30% na mortalidade. Antes das 30 semanas, o efeito é mais fraco, e o benefício pode ser menor. Depois das 36 semanas de gestação, não há nenhuma evidência de benefícios na mortalidade (Mwansa-Kambafwile e cols., 2010).

Em muitos estudos, a dexametasona foi administrada em quatro doses de 6 mg em intervalos de 12 horas (National Institutes of Health, 1994), ao passo que a betametasona foi administrada em duas doses de 12 mg com 24 horas de intervalo (Brownfoot e cols., 2013).

De acordo com os resultados dos autores (Atarod e cols., 2014), apesar do impacto positivo de múltiplas doses de betametasona na redução da morbimortalidade infantil, doses múltiplas não devem ser recomendadas rotineiramente.

Além disso, são poucos os efeitos adversos conhecidos do uso de esteroides sobre a mãe, o feto ou a criança (Roberts e Dalziel, 2008), e, dada a

evidência de seus benefícios, o tratamento com esteroides pré-natal é hoje considerado uma prática padrão, e em países de alta renda o litígio é provável se esteroides pré-natais não são administrados quando indicados (National Institutes of Health, 1994).

Raboisson e cols. (2012) avaliaram em seu estudo se as alterações no Doppler das artérias uterinas e istmo aórtico poderiam melhorar a predição de enterocolite necrotizante, analisando 123 fetos com restrição de crescimento, que foram, então, divididos em dois grupos: com e sem enterocolite necrotizante. Como resultados, 12 de 123 recém-nascidos (9%) expressaram enterocolite necrotizante. Este grupo mostrou associação significativa entre enterocolite necrotizante e incisura protodiastólica bilateral na artéria uterina (83,3% vs 29,7%, $P < 0,001$), concluindo que a incisura protodiastólica bilateral deve ser reconhecida como um forte fator de risco para a enterocolite necrotizante. Então, pode-se especular que o mecanismo que reduz a enterocolite necrotizante não se associa com alterações de resistências em artérias uterinas maternas.

Tanto a betametasona como a dexametasona apresentam potências genômicas 25 vezes maiores que a do cortisol. No entanto, a resposta materna e fetal ao tratamento pode variar, tanto em humanos como em modelos animais (ACOG, 2011).

1.5 Corticosteroides e seu efeito vascular

As ações farmacológicas de glicocorticoides incluem a inibição da fosfolipase A e, conseqüentemente, a modificação da síntese do ácido araquidônico. Este efeito modifica várias rotas metabólicas que afetam, entre outras, a síntese de prostanoídes, bem como a produção de radicais livres, que contribuem para a regulação fisiológica do processo de tônus muscular vascular (Cabanas e cols., 1997).

Em muitos órgãos, a maioria dos dados indica que os glicocorticoides induzem vasoconstrição. Por exemplo, tem sido demonstrado em um experimento animal que a dexametasona aplicada topicamente diminui o fluxo sanguíneo nos nervos normais e gânglios da raiz dorsal (Shishido e cols., 2002).

Embora a razão para essa diminuição ainda não seja conhecida, os autores especulam que a diminuição da produção de óxido nítrico poderia ser responsável pela diminuição do fluxo sanguíneo. Esses resultados estão em consonância com outro experimento em animais, revelando que o tratamento com elevadas doses de metilprednisolona leva a uma redução do fluxo sanguíneo na cabeça do fêmur (Drescher e cols., 2001).

No olho, entretanto, tem sido demonstrado por Lew e cols. (1999) que altas doses de tratamento com corticosteroides melhora o fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico na neuropatia óptica traumática experimental dos olhos do coelho.

Tsai e cols. (2006) demonstraram uma melhoria pulsátil de fluxo sanguíneo ocular em pacientes com oftalmopatia de Graves após terapia de pulso com metilprednisolona intravenosa seguida por dois meses prednisolona

oral. A razão para a discrepância com os estudos em outros tecidos vasculares é ainda desconhecida.

Outros autores também indicam que a prednisolona em alta dose para tratamento de pacientes com neurite óptica pode ser associada com um pequeno aumento no fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico, resultado bastante inesperado, dado que os glicocorticoides são normalmente considerados vasoconstritores; acrescentam, contudo, que mais estudos são necessários para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento com altas doses de esteroides na perfusão ocular em pacientes com neurite óptica (Kircher e cols., 2008).

1.6 Justificativa

A obstetrícia é uma especialidade que cuida do desenvolvimento do feto, além de prestar assistência à mulher nos períodos da gravidez e do pós-parto (puerpério). Com o advento da ultrassonografia, pôde-se também visualizar o interior do útero, para saber como o feto estava se desenvolvendo. Nestes últimos anos, os aparelhos de ultrassom sofisticaram-se muito e tornaram possível obter imagens muito nítidas da criança e do interior da cavidade uterina. Essas imagens não só satisfazem a curiosidade dos familiares, mas também permitem que os médicos tenham acesso ao local e avaliem as condições de saúde da gestante e do feto.

Esse tipo de tecnologia evoluiu a tal ponto que se transformou numa área especializada da medicina, que se chama medicina fetal. Esta realiza o acompanhamento detalhado de gestações por meio de aconselhamento genético, da ultrassonografia e da realização de procedimentos invasivos, sempre visando ao bem-estar do binômio mãe-feto. Em outras situações, avalia-se, especificamente, o estado dos vasos sanguíneos da mãe e do feto, tornando possível verificar de modo mais fidedigno o bem-estar e a vitalidade do feto, predizer doenças (como a pré-eclâmpsia) e definir os tratamentos a serem implementados.

Novos estudos para melhorar a predição e o diagnóstico de várias doenças, entre elas a pré-eclâmpsia, estão sendo realizados, e o uso da avaliação da artéria oftálmica é um deles. Entretanto, inexitem estudos que

avaliam o efeito do uso de corticosteroide sobre os índices de resistência e pulsatilidade de artérias uterinas e oftálmicas, o que pode interferir como potencial preditor de doenças, como a pré-eclâmpsia.

1.7 Referências bibliográficas

ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion Nr 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2011;117:422.

ACOG Committee Opinion Nr 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1139.

Atarod Z, Taghipour M, Roohanizadeh H, Fadavi S, Taghavipour M. Effects of single course and multicourse betamethasone prior to birth in the prognosis of the preterm neonates: A randomized, double-blind placebo-control clinical trial study. *J Res Med Sci.* 2014 Aug;19(8):715-719. PubMed PMID: 25422655; PubMed Central PMCID: PMC4235090.

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959;97:517-23.

Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol.* 2003;46:244-249.

Belfort MA, Giannina G, Herd JA. Transcranial and orbital Doppler ultrasound in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:479- 506.

Belfort MA, Saade G. Retinal vasoospasm associated with visual disturbance in preeclampsia: Color flow Doppler findings. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):523-25.

Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev.* 1975;55:383-417.

Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral ACV. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras.* 2012 Jan/Feb;45(1):20-3.

Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The 'Great Obstetrical Syndromes' are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;25:569-74.

Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:177-91.

Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at

risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 29;8:CD006764. doi: 10.1002/14651858.CD006764.pub3. Review. PubMed PMID: 23990333.

Cabanas F, Pellicer A, Garcia-Alix A, Quero J, Stiris TA. Effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr.* 1997;156:41-6.

Carbone IF, Cruz JJ, Sarquis R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 11-13 weeks' gestation. *Human Reproduction.* 2011;26(7):1659-64.

Cavalli RC, Sandrim VC, Santos JET, Duarte G. Predição de pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(1):1-4.

Cerri GG, Mólnar LJ, Vezozzo DCP. Mapeamento dúplex das artérias carótidas e vertebrais. In: Cerri GG, Mólnar LJ, Vezozzo DCP. *Doppler.* São Paulo: Sarvier; 1996. p. 33-52.

Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-11.

Costa VP, Mólnar LJ, Cerri GG. Avaliação da circulação retrobulbar através do Doppler colorido: estudo de indivíduos normais. *Arq Bras Oftalmol.* 1996a;59:17-21.

Costa VP, Suzuki R, Mólnar LB, Cerri GG. A reprodutibilidade do exame de Doppler colorido. *Rev Bras Oftalmol.* 1996b;55:43-7.

Da Silva OP. Prevention of low birthweight/preterm birth. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, editor. *Clinical preventive health care.* Ottawa, Ont: Canada Communication Group; 1994. p. 37-50.

Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J Res Med Sci.* 2012;17:911-7.

Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. *Radiol Bras.* 2004;37(4):287-90.

Diniz ALD, Moron AF, dos Santos MC, et al. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:216-20.

Drescher W, Schneider T, Becker C, Hobolth J, Ruther W, Hansen ES, Bungler C. Selective reduction of bone blood flow by short-term treatment with high-

dose methylprednisolone. Na experimental study in pigs. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:274-7, doi:10.1302/0301-620X.83B2.10323.

Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley DW, et al. Color Doppler flow imaging of normal and abnormal orbit. *Radiology.* 1989;173(2):511-6.

Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326.e1-13.

Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111:657-85.

Fedrick J, Butler NR. Hyaline membrane disease. *Lancet.* 1972;2:768-9.

Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas em obstetrícia. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:554-7.

Giannina G; Belfort MA; Cruz AL; Herd JA. Persistent Cerebrovascular Changes In Postpartum Preeclamptic Women: A Doppler Evaluation. *Am J Obst Gynec.* 1997;177(5):1213-8.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:5.

Grgic G, Fatusic Z, Bogdanovic G. Stimulation of fetal lung maturation with dexamethasone in unexpected premature labor. *Med Arh.* 2003;57:291-4.

Grier DG. Treat Respiratory Medicine. North Irland, UK: Oueenos University Belfast; Effect of glucocorticoids of fetal and natal lung development; 2004. p. 295-306.

Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(4):532-6.

Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. *Lancet.* 1992;340(8812):182-3.

Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated byhypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):174-8.

Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40(1):32-5.

Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery, II: intraorbital course. *Br J Ophthalmol* 1962;46:165-85.

Hayreh SS. Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg.* 1963;50:938-53.

Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:773-83.

Hueston WJ, Knox MA, Eilers G, Pauwels J, Lonsdorf D. The effectiveness of preterm birth prevention educational programs for high-risk women: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86(4 part 2):705-12.

Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:1049-59.

Kircher K, Weigert G, Resch H, Garhöfer G, Dorner GT, Mayrl GF, Reitner A, Schmetterer L. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1423-7.

Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10 Suppl 1:S1.

Lew H, Lee SY, Jang JW, Kim HY, Kang SJ, Kim SJ. The effects of high-dose corticosteroid therapy on optic nerve head blood flow in experimental traumatic optic neuropathy. *Ophthalmic Res.* 1999;31:463-70, doi:10.1159/000055572.

Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(4):527-31.

Main EK. Prematurity--steroids for all. *West J Med.* Dec. 1996;165(6): 372-3.

Management of the Newborn. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994, p. 429-52.

Mari G, Abuhamad AZ, Keller M, Verpairojkit B, Ment L, Copel JA. Is the fetal brain sparing effect a risk factor for the development of intraventricular hemorrhage in the preterm infant? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996;8:329-32.

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;101:669-74.

Moutquin JM, Milot-Roy V, Irion O. Preterm birth prevention: effectiveness of current strategies. *J SOGC*. 1996;18(6):571-85.

Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379:445.

Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39:i122-i133.

Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med*. 2002 Mar;21(3):309-13.

Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:534-7.

National Institutes of Health. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement. 1994;12:1-24.

Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to Prevent Preterm Birth. *Front Immunol*. 2014 Nov 19;5:584.

Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. Methodology of Doppler assessment of the placental and fetal circulations. *Doppler in Obstetrics*. The Fetal Medicine Foundation. 2002.

Papageorghiou AT. Predicting and preventing pre-eclampsia-where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):367-70.

Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:742-749.

Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(9):598-618.

Raboisson MJ, Huissoud C, Lapointe A, Hugues N, Bigras JL, Brassard M, Lamoureux J, Fouron JC. Assessment of uterine artery and aortic isthmus Doppler recordings as predictors of necrotizing enterocolitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):232.e1-6.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD004454.

Scazzocchio E, Figueras F. Contemporary prediction of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(2):65-71.

Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine*. 2002;27:581-6, doi:10.1097/00007632-200203150-00005.

Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013;309:2445.

Sprague A, Stewart P, Niday P, Nimrod C, Walker R. Community education on preterm birth Does it change practice? *Canadian Family Physician – Le Médecin de Famille Canadien*. 2002 Apr/Avr.

Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 2007;49(4):818-24.

Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 81(Suppl. 1).

Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):931-9.

Tsai CC, Kau HC, Tsai HH, Kao SC, Hsu WM (2006) Pulsatile ocular blood flow change after treatment with systemic steroid in patients with Graves' ophthalmopathy. *Eye* 20:1025-1029, doi:10.1038/sj.eye.6702070.

Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaidis KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21:552-5.

von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.

Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th edn. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p. 429-52.

WHO, March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/. (Accessed on 2012 May 04).

Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:429-36.

2.0 Objetivos

Avaliar a influência do corticosteroide sobre os índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas e oftálmicas de gestantes sob risco de parto pré-termo, comparando-os com os de gestantes de baixo risco e tentando verificar se o uso desta medicação poderia alterar os seus valores e resultar em redução da acurácia de predição de doenças como a pré-eclâmpsia.

3.0 Artigo científico redigido inglês

CORTICOIDE NO MANEJO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO E SEU EFEITO SOBRE A AVALIAÇÃO DO DOPPLER DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICAS E ARTÉRIAS UTERINAS

Cristine Dietrich
Rafael Fabiano Machado Rosa
Patrícia El Beitune

Trabalho enviado para publicação na Revista
“**Taiwanese Journal of Obstetrics e Gynecology**”

Cristine Dietrich¹, Rafael Fabiano Machado Rosa², Patrícia El Beitune³

¹ M.D., Mestranda do Programa de Pós-Graduação (PPG) em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Ginecologista e obstetra, com especialidade na área de atuação em Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV).

² M.D., Ph.D., Professor do PPG em Patologia da UFCSPA e Geneticista Clínico do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV).

³ M.D., Ph.D., PPG em Patologia da UFCSPA. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFCSPA. Preceptora do Setor de Obstetrícia e Medicina Fetal do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA).

Address:

Dra. Cristine Dietrich, Setor de Medicina Fetal, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Av. Independência, 661 – Independência, Porto Alegre – RS, Brasil, CEP: 90035-074. E-mail: crisdietrich@yahoo.com

**CORTICOSTEROID ADMINISTRATION IN THE MANAGEMENT
OF PRETERM LABOUR AND ITS EFFECT ON DOPPLER ASSESSMENT
OF OPHTHALMIC AND UTERINE ARTERIES**

Abstract

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy and preterm labour remain expressive challenges in obstetric practice, notably owing to elevated perinatal morbidity and mortality. The benefits of the use of antenatal glucocorticoids in these pregnant women are well established in the literature. It is speculated whether Doppler velocimetry of uterine and ophthalmic arteries could be influenced by corticosteroid use.

Objective: To evaluate the influence of corticosteroid administration on resistive and pulsatility indices of uterine and ophthalmic arteries in pregnant women at risk of preterm labour compared to low risk pregnant women, in a reference hospital in Porto Alegre, Brazil, and to identify whether the alteration of these values could result in reduced accuracy in predicting diseases with the use of Doppler ultrasonography of the ophthalmic artery.

Methods: Prospective cross-sectional study with a sample composed of 35 pregnant women with gestational age from 26 to 34 weeks, divided into two groups: low risk (control group, n=22) and preterm labour needing corticosteroid (case group, n=13). Evaluation of patients was performed by applying a clinical protocol and obtaining the measurements of pulsatility and resistive

indices of uterine and ophthalmic arteries with Doppler ultrasound. In cases, the measurements were taken between 24 and 48 hours after the administration of the two corticosteroid doses. Values of $p \leq 0.05$ were considered significant.

Results: There was no evidence of significant differences between the values of resistive and pulsatility indices of uterine and ophthalmic arteries in pregnant women from the case and control groups.

Conclusion: The data obtained here suggest that the use of Doppler sonography of the ophthalmic artery for prediction and diagnosis of pre-eclampsia could be consolidated, since its accuracy, at least in the preliminary data presented here, was not influenced by the use of corticosteroids.

Key words: preterm labour; pre-eclampsia; ophthalmic artery; Doppler; corticosteroid.

Introduction

Preterm birth is defined as occurring prior to 37 weeks of gestation (259 days) (WHO, 2006), and the neonatal benefits of prenatal corticosteroid use are well established (Crowley, 1995). In pregnant women at risk of premature labour, administration of prenatal corticosteroids reduces the risks of neonatal mortality and morbidity, with proven reduction of neonatal respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage and death (Crowley, 1995; Ment et al., 1995; Crowther et al., 2007).

The antenatal use of corticosteroid is currently the gold standard to treat pregnant women at risk for premature delivery from 24 to 34 gestational weeks. Following a single course of corticosteroid treatment, the maximal benefit is seen in newborn babies delivered between 24 hours and 7 days after administration, with a possible reduced effect in those born after 7 days (National Institutes of Health, 1995; Bonanno et al., 2007).

Antenatal corticosteroids (for both preterm labour and elective preterm birth) are effective at preventing respiratory distress syndrome and neonatal death. However, there is not enough evidence to assess the effects of repeated administration of corticosteroids in women who remain at continuous risk of preterm delivery (Crowley, 2006).

A recent review diverged, arguing that the short-term benefits for babies, such as discrete respiratory distress and few serious health problems, support the use of repeated prenatal doses of corticosteroids for women at risk of

premature delivery seven days or longer after an initial course. These advantages were associated with a small reduction in body size at birth. The evidence currently available is tranquilizing and does not demonstrate any significant impairment in early childhood, although there are no benefits described (Crowther et al., 2007).

The identification of high-risk gestations allows the adoption of preventive strategies in order to minimize morbidity and mortality for pregnant women and their fetuses (Moodley, 2008).

Pre-eclampsia (PE) is one of the leading causes of maternal death worldwide (Sibai et al., 2005; Ronsmans and Graham, 2006; Moodley, 2008; de Oliveira et al., 2009; Ronsmans and Campbell, 2011). The incidence of PE ranges from 5 to 10% (Diniz et al., 2008). The physiopathological mechanisms that trigger the clinical pre-eclampsia are not fully elucidated yet, and the etiology of this syndrome remains one of the great mysteries of medicine (Cudihy and Lee, 2009; Pennington et al., 2012).

Currently, the most widely accepted theory postulates that a defective trophoblastic invasion process in the uterine spiral arteries creates a locally hypoxic environment, which leads to a physiological response resulting in the release of multiple factors that damage the systemic vascular endothelium, reactive oxygen species among them (Roberts and Gammill, 2005).

Once these factors exert damage to the maternal systemic arterial endothelium, the pregnant woman starts to present clinical manifestations of PE, the first of them being the elevation of arterial pressure levels.

Subsequently, renal endothelial injury develops, leading to glomerular endotheliosis and proteinuria (Myatt and Webster, 2009).

Novel studies to improve prediction and diagnosis of several diseases, such as pre-eclampsia, are in progress, and one of them is the assessment of the ophthalmic artery (Matias et al., 2014). Thus, our aim was to evaluate the influence of corticosteroid administration on resistive and pulsatility indices of uterine and ophthalmic arteries in pregnant women at risk of preterm labour compared to low risk pregnant women, in a reference hospital in Porto Alegre, Brazil, and to identify whether the alteration of these values could result in reduced accuracy in predicting diseases with the use of Doppler ultrasonography of the ophthalmic artery.

Methods

This is a prospective cross-sectional study that includes two groups of women with singleton pregnancies between 26 and 34 weeks: controls presenting low risk for gestational complications and cases at risk for preterm labour who needed corticosteroids, receiving medical attention in a reference center in Porto Alegre, Brazil.

The patients were informed about the subject of this research and, according to the ethical guidelines, invited to participate. Exclusion criteria for both groups (cases and controls) consisted of pregnant women that presented other conditions (i.e., ophthalmic diseases, gestational diabetes, hypothyroidism, infectious diseases such as toxoplasmosis, or use of medications such as beta-adrenergic agonists and antiretrovirals). Moreover, for

cases we only included patients that received corticosteroid treatment regimen of two doses.

According to the sample size analysis, it was recommended the evaluation of 50 pregnant women at low risk (controls) *versus* 25 pregnant women at risk for preterm labour (cases) to obtain a power of 80%, significance level of 5%, standard deviation of 0.5 and difference between means of 0.35.

The evaluation was performed by applying a clinical protocol and measuring resistive and pulsatility indices of uterine and ophthalmic arteries through Doppler ultrasonography.

Measurement of pulsatility and resistive indices of uterine and ophthalmic arteries of patients in control and case groups was carried out with a Toshiba Xario color Doppler ultrasound device. This exam is noninvasive and does not present risks for the woman and fetus, whereas the assessment of uterine arteries is already performed routinely in pregnant women with pre-eclampsia. The examination of pulsatility and resistive indices of ophthalmic arteries was performed right after the assessment of uterine arteries by positioning the transducer transversely on the upper eyelids, after a gel drop, with the patient's eyes closed. Movements were made in the craniocaudal direction in order to identify the vessels, while keeping caution not to press the transducer against the eyelid, since this pressure may alter the Doppler velocimetry results. The examination time ranged from 5 to 15 minutes for each orbit. All measurements were made by the same sonographer (C.D.) certified in fetal medicine. The device used for measurements was the same routinely used to assess patients

in the hospital. In cases, measurements were taken 24 to 48 hours after the administration of two corticosteroid doses.

For statistical analysis, the quantitative variables were described as mean and standard deviation or median and inter-quartile range. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. To compare means between groups, Student's t-test was applied. In case of asymmetrical distribution, Mann-Whitney test was employed. To compare proportions, Fisher's exact test was performed.

In order to assess the effect of corticosteroid administration on the resistive and pulsatility indices of ophthalmic and uterine arteries, the standardized effect size (SES) was calculated. This statistic informs how much difference exists between the means in relation to the standard deviation. The higher the SES value, stronger is the effect of the medication. According to Mota and Wagner (2002), a value below 0.6 indicates a weak effect; between 0.6 and 1.2, a moderate effect; and above 1.2, a strong effect. To control for the effects of maternal age and gestational age, Analysis of Covariance (ANCOVA) with Bonferroni adjustment was used. The significance level of 5% ($p \leq 0.05$) was adopted and statistical analyses were performed using SPSS 21.0 software.

The study was approved by the Institutional Ethics Committee, and all patients included in the study agreed to participate and signed the Informed Consent Form.

Results

During the period of one year, 16 patients were identified with preterm labor that met the inclusion criteria of the study. However, 3 of them were excluded due to comorbidities. Thus, our final sample of cases was made up of 13 patients whose results were compared to 22 controls (low risk pregnant women without comorbidities).

Regarding the demographic variables studied, the mean maternal age was 24.1 years (± 7.1) in the PTL group and 16.7 years (± 4.1) in the low risk group. There was a significant difference between groups regarding age ($p=0.003$), with older age in the preterm labour group. For other demographic variables, both groups were similar (Table 1).

Regarding pulsatility and resistive indices, there was no evidence of significant difference between groups, even when variables were adjusted for maternal age (for ophthalmic artery) along with gestational age (for uterine artery) (Table 2). When calculating the mean of right and left sides for uterine arteries indices, there was also no difference between groups in either raw or adjusted analysis.

The indices difference between groups was lower than 0.07, with standardized effect sizes below 0.4, demonstrating a small effect of corticosteroid use on resistive and pulsatility indices of uterine and ophthalmic arteries.

Discussion

Doppler ultrasonography of the ophthalmic artery is a noninvasive method employed to study the central territory vascular flow during pregnancy (Sibai et al., 2005; Ronsmans and Graham, 2006; Diniz et al., 2008; de Oliveira et al., 2009).

Hata et al. (1992) were the first to use ophthalmic artery Doppler in the assessment of pregnant women. The authors evaluated the orbital impedance through the record of the pulsatility index (PI) of ophthalmic arteries in pregnant women with transient hypertension and chronic hypertension. The authors found lower PI values in these patients compared to the normotensive group, demonstrating signs of orbital hyperperfusion, which contributed to the understanding of vascular adaptation in this territory. Thereafter, several authors have assessed this method during pregnancy, especially in women with hypertension (Hata et al., 1995; Barbosa, 2004; Sibai et al., 2005; Ronsmans and Graham, 2006; Diniz et al., 2008; de Oliveira et al., 2009).

Sustained interest has been observed in evaluating intracranial circulation in patients with pre-eclampsia. Embryologic, anatomic and functional similarities between orbital and intracranial vasculature allowed researchers to obtain information on intracranial circulation through examination of orbital vessels with color Doppler (Ayaz et al., 2003; Carneiro et al., 2008; de Oliveira et al., 2009). The current theory suggests that severe hypertension exceeds cerebral autoregulation limits and leads to vasodilation with progressive cerebral edema (Bartynsky, 2008; Silva et al., 2011).

Endothelial damage is recognized as one of the main features of the physiopathological mechanism of pre-eclampsia and eclampsia (Bartynsky,

2008; Zeeman, 2009). The identification of pre-eclamptic patients with increased risk of severe complications may be the best strategy to reduce worldwide maternal mortality due to this condition. Since the risk of maternal death is mainly related with the occurrence of cerebral complications associated with increased cerebral blood flow in pre-eclamptic patients, the identification of cerebral overflow by ophthalmic artery Doppler may be a real marker for the risk of intracranial hemorrhage; therefore, it may be able to identify the severity of pre-eclampsia. Furthermore, the identification of cases with lower risk of cerebral complications may allow the delay of delivery to achieve later gestational ages and, consequently, increased neonatal survival rates (de Oliveira et al., 2013).

Since the Doppler index of ophthalmic arteries is already well established in healthy pregnant woman and remains unaltered throughout pregnancy – according to most authors – this method became important and is now consolidated in the study of the central nervous system of pregnant women (Diniz et al., 2005; Diniz et al., 2008).

In our study, we also observed constant resistive and pulsatility indices of ophthalmic arteries in pregnant women with gestational age between 26 and 34 weeks regardless of premature labour risk, as described by the above-mentioned authors. Matias et al. (2012) concluded that the parameters of ophthalmic artery flow in pregnant women with risk factors for developing pre-eclampsia are significantly elevated in comparison with reference values for healthy pregnant women, suggesting that there is a potential application for this measurement in predicting severe complications during the pregnancy-

puerperium cycle. Our results obtained from resistive and pulsatility indices of the ophthalmic artery in pregnant women at low-risk and at risk of preterm labour were very similar to those observed in healthy pregnant women by Matias et al.(2012).

In another research conducted by Matias et al. (2014), which aimed to test the hypothesis that Doppler velocimetry of the ophthalmic arteries is a predictive factor for the development of pre-eclampsia, a prospective cohort study was carried out with second-trimester pregnant women with risk factors for developing pre-eclampsia. Seven Doppler parameters of ophthalmic arteries, as well as uterine arteries and clinical conditions, were assessed to determine their predictive value for pre-eclampsia. They concluded that an elevated mesodiastolic velocity peak in ophthalmic artery during the second trimester of pregnancy is an independent predictor of pre-eclampsia.

Regarding resistive and pulsatility indices of ophthalmic arteries in the control group, our results are similar to those described by Stein and Ramos (2009) (RI ROA=0.73±0.07, RI LOA=0.73±0.09, PU ROA=1.68±0.44, PI LOA=1.65±0.33), in which normotensive (control group) and pre-eclamptic pregnant women were assessed in order to compare the ratio between mesodiastolic peak velocity and systolic peak velocity, isolated mesodiastolic and systolic peaks, and Doppler parameters such as resistive index, pulsatility index and diastolic peak velocity. Each group was composed of 16 patients.

Moreover, our results for resistive and pulsatility indices in the control group were similar to those found by Carneiro et al. (2008), who aimed to establish reference parameters for ophthalmic artery Doppler in healthy