



Estratégias de prevenção da morbimortalidade neonatal após ruptura prematura das membranas entre as semanas 34-37 de gestação

Prevention strategies for neonatal morbimortality after preterm rupture of membranes between weeks 34-37 of gestation

Estrategias de prevención de la morbimortalidad neonatal después de la ruptura prematura de membranas entre las semanas 34-37 de gestación

Isabella Vitória Sousa Soares Tomiazzi¹, Lara Cristina Vieira Sousa², Juliana Sormani Toledo das Dores³, Andréa Santos Sousa Soares⁴, Maria Júlia Zitelli Romanini⁵, Lavínia Cristina da Silva Martins⁶, Sayonara Fonseca de Araujo⁷, Giovanna Brentare Vilhena Soares⁸, Ana Laura Romanini Perego⁹, Lucas Delgado Patrignani¹⁰.

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente as estratégias de prevenção da morbimortalidade neonatal após a ruptura prematura das membranas nas semanas 34-37 de gestação. **Métodos:** A revisão integrativa, conduzida no PubMed Central, resultou na seleção de 15 artigos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Duas principais abordagens para prevenir a ruptura prematura das membranas foram identificadas. A intervenção farmacológica, especialmente o uso de antibióticos profiláticos, mostrou-se significativamente eficaz na redução do risco de desfechos adversos neonatais e maternos em comparação com abordagens sem intervenção antibiótica. A escolha do antibiótico foi influenciada por fatores como o prolongamento do período de latência e o agente infeccioso, geralmente bactérias gram-negativas. No entanto, a segurança da mãe e do feto deve ser considerada, especialmente ao usar macrolídeos, associados a riscos como aborto espontâneo e malformações, mas também a uma redução no tempo de internação materna. **Considerações finais:** Apontam para a necessidade de mais pesquisas para desenvolver métodos de prevenção mais seguros e eficazes para a ruptura prematura das membranas, seja por meio de estudos randomizados ou investigações adicionais.

Palavras-chave: Ruptura Prematura de Membrana, Gravidez, Prevenção.

ABSTRACT

Objective: Analyze strategies for preventing neonatal morbidity and mortality after premature rupture of membranes between weeks 34-37 of gestation. **Methods:** The integrative review, conducted on PubMed Central, resulted in the selection of 15 articles after applying inclusion and exclusion criteria. **Results:** Two main approaches to prevent premature rupture of membranes were identified. Pharmacological intervention, especially the use of prophylactic antibiotics, proved to be significantly effective in reducing the risk of adverse neonatal and maternal outcomes compared to approaches without antibiotic intervention. The choice of antibiotic was influenced by factors such as prolongation of the latency period and the infectious agent, typically gram-negative bacteria. However, the safety of the mother and fetus should be considered, especially when

¹Centro Universitário Maurício de Nassau de Cacoal (UNINASSAU), Cacoal – RO.

²Faculdade de Ciências Médica do Pará (FACIMPA), Marabá – PA.

³Universidade Prof Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Alfenas – MG.

⁴Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza – CE.

⁵União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), Itápolis – SP.

⁶Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia – MG.

⁷Universidade Potiguar (UNP), Natal – RN.

⁸Faculdade De Ciências Médicas De Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

⁹Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCAMP), Campinas – SP.

¹⁰Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (UNIFAE), São João da Boa Vista – SP.

SUBMETIDO EM: 10/2023

ACEITO EM: 11/2023

PUBLICADO EM: 2/2024

using macrolides, associated with risks such as spontaneous abortion and malformations, but also with a reduction in maternal hospitalization time. **Final considerations:** Point to the need for more research to develop safer and more effective methods of prevention for premature rupture of membranes, either through randomized studies or additional investigations.

Keywords: Premature Rupture of Membranes, Pregnancy, Prevention.

RESUMEN

Objetivo: Analizar críticamente las estrategias para prevenir la morbimortalidad neonatal después de la ruptura prematura de las membranas entre las semanas 34-37 de gestación. **Métodos:** La revisión integrativa, realizada en el PubMed Central, resultó en la selección de 15 artículos después de aplicar criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Se identificaron dos enfoques principales para prevenir la ruptura prematura de las membranas. La intervención farmacológica, especialmente el uso de antibióticos profilácticos, demostró ser significativamente efectiva en la reducción del riesgo de resultados adversos neonatales y maternos en comparación con enfoques sin intervención antibiótica. La elección del antibiótico fue influenciada por factores como la prolongación del período de latencia y el agente infeccioso, generalmente bacterias gramnegativas. Sin embargo, se debe considerar la seguridad de la madre y el feto, especialmente al usar macrólidos, asociados con riesgos como aborto espontáneo y malformaciones, pero también con una reducción en el tiempo de hospitalización materna. **Consideraciones finales:** Se señala la necesidad de más investigaciones para desarrollar métodos de prevención más seguros y efectivos para la ruptura prematura de las membranas, ya sea mediante estudios aleatorizados o investigaciones adicionales.

Palabras clave: Ruptura Prematura de Membranas, Embarazo, Prevención.

INTRODUÇÃO

A ruptura prematura de membrana (RPM), um fenômeno caracterizado pelo rompimento antecipado da membrana amniótica prévio ao início do trabalho de parto, representa uma condição de notável relevância obstétrica (MU Y, et al., 2023).

Este evento é marcado pelo repentino extravasamento do líquido amniótico pela via vaginal, cuja etiologia supõe-se ser impulsionada por um desequilíbrio na flora bacteriana vaginal, reconhecido como disbiose. Este desequilíbrio acarreta a proliferação de microrganismos patogênicos na região, deflagrando um complexo cascata de respostas imunológicas na mulher parturiente. Essas respostas imunológicas culminam em um estado inflamatório local, desencadeando a reestruturação das membranas amnióticas e, subsequente, sua ruptura (BROWN RG, et al., 2018).

A RPM, ao propiciar uma brecha no ambiente uterino, predispõe a uma vulnerabilidade frente a patógenos exógenos, permitindo a ascensão destes pelo canal vaginal e a subsequente acometimento das interfaces uterinas, placentárias e fetais (BUCHANAN SL, et al., 2010). Tal condição potencializa o risco de desenvolvimento de morbidades e infecções neonatais, emergindo como um fator contribuinte em aproximadamente 20% das fatalidades perinatais. Entre as complicações mais preeminentes inscrevem-se a Síndrome do Desconforto Respiratório, a infecção intrauterina, distúrbios no desenvolvimento neurocognitivo e anomalias morfológicas. Investigação recente delineou que determinadas cepas bacterianas, notavelmente *Lactobacillus* spp. e *Gardnerella vaginalis*, apresentam vínculos diretos com o processo de ruptura prematura da membrana amniótica (YAN C, et al., 2022).

No âmbito da mitigação das complicações neonatais inerentes à RPM, destaca-se a existência de lacunas na literatura vigente, especialmente no tocante às abordagens terapêuticas desprovidas de agentes farmacológicos, como protocolos hospitalares e medidas higiênicas. Adicionalmente, regiões do conhecimento permanecem pouco exploradas, incluindo as sequelas em longo prazo nos neonatos afetados e a avaliação das intervenções preventivas implementadas. A investigação nesse sentido, ao abordar essas brechas científicas, figurará como contribuição valiosa na avaliação e otimização das estratégias preventivas, englobando não apenas aspectos psicossociais, mas também considerações clínicas substanciais. Cumpre ressaltar que, em âmbito global, o parto prematuro figura entre as principais causas de mortalidade neonatal, e a RPM sobressai como responsável por mais de 40% dos casos, correlacionando-se a taxas de mortalidade perinatal de 18% a 20% e morbidades em magnitude de 21,4% (TIRUYE G, et al., 2021).

O enfoque deste artigo de revisão repousa na análise das estratégias direcionadas à otimização e prevenção de infecção neonatal após a RPM em períodos gestacionais compreendidos entre a 34^a e 37^a semana. O intento primordial deste escrito consiste na síntese das evidências científicas presentes, bem como na catalogação dos estudos pertinentes concernentes às medidas preventivas instituídas visando a mitigação do risco de mortalidade neonatal dentro desse cenário clínico particular. Nesse desiderato, a intenção foi sondar detalhadamente os métodos de prevenção adotados, objetivando prover um acervo informativo pormenorizado acerca das estratégias mais eficazes nesta conjuntura crucial.

MÉTODOS

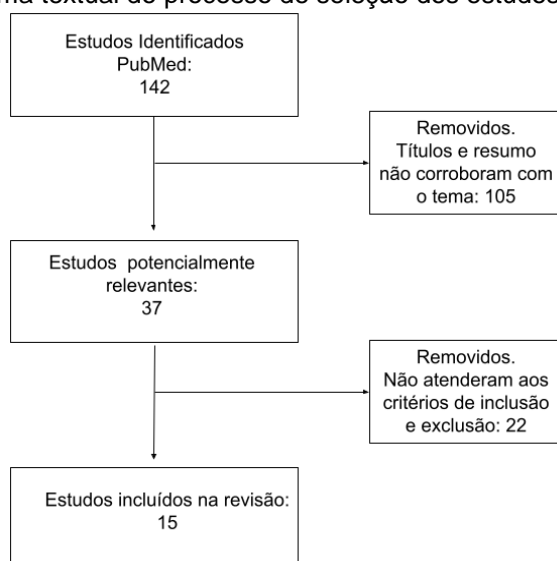
Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Quais são as estratégias eficazes para prevenir infecções neonatais após a ruptura prematura de membranas entre 34-37 semanas de gestação?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes gestantes que tiveram uma ruptura prematura de membranas e que necessitam de estratégias eficazes de prevenção para um melhor prognóstico neonatal. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC).

Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Pregnant AND Premature Rupture of Membrane AND Prevention. Desta busca foram encontrados 142 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português, espanhol; publicados no período de 2017 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 15 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram identificados 142 artigos no banco de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 37 artigos, sendo removidos 22 deles devido à duplicação na seleção. Isso totalizou 15 artigos para análise completa, conforme demonstrado na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma textual do processo de seleção dos estudos de forma sequencial.



Fonte: Tomiazzi IVSS, et al., 2024.

Os resultados desta investigação foram detalhadamente apresentados no **Quadro 1**, oferecendo uma síntese abrangente dos principais achados relativos à prevenção de infecção neonatal após a RPM em períodos gestacionais entre a 34^a e 37^a semana. A disposição descritiva no quadro proporciona uma visão clara e organizada dos resultados obtidos, oferecendo um panorama compreensivo das descobertas desta pesquisa específica.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados sobre a prevenção de infecção neonatal após a RPM em períodos gestacionais compreendidos entre a 34^a e 37^a semana.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology	FITZGIBBON A, et al. (2021)	Houve uma latência mais longa para o parto para aqueles prescritos com amoxicilina e azitromicina, em comparação com os controles com eritromicina. Prescrição de regime para ruptura prematura de membrana de amoxicilina com azitromicina tiveram uma latência mediana mais longa do que as mulheres que receberam monoterapia com eritromicina.
Reproductive Sciences	LIU L, et al. (2021)	As alterações de metabólitos na glicólise, líbiossíntese de hormônios esteróides e vias antioxidantes/anti-inflamatórias podem contribuir para disbiose vaginal e PROM.
American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.	LIN LL, et al. (2023)	Apenas penicilinas tiveram eficácia significativamente superior para a corioamnionite materna. Clindamicina mais gentamicina reduziu o risco de corioamnionite clínica, com significância limitrofe. Em contraste, a clindamicina sozinha aumentou o risco de infecção materna.
Revista da Associação Médica Brasileira	LIMA TS, et al. (2023)	Observou-se efeito significativo em pacientes com ruptura prematura de membranas em uso de antibióticos profiláticos quanto ao índice de líquido amniótico. Não foi encontrada associação entre profilaxia antibiótica e a presença de desfechos perinatais adversos em gestantes com ruptura prematura de membranas entre 24 e 33+6 semanas de gestação.
Hong Kong Medical Journal	LI Y, et al. (2019)	Bactérias gram-positivas apresentaram altas taxas de resistência aos antibióticos comuns. As bactérias Streptococcus eram resistentes à eritromicina. Escherichia coli apresentou altas taxas de resistência à ampicilina e gentamicina.
CuidArte Enfermagem	SANTANA FZ, et al. (2017)	Utiliza-se prioritariamente a Penicilina G e caso não seja possível, utiliza-se a ampicilina. Ainda, se houver reação alérgica às duas anteriores, preconiza-se a utilização de cefazolina, clindamicina ou vancomicina.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	SUFF N, et al. (2021)	43 mulheres com cerclagem retida por mais de 24 após ruptura pré-parto de membranas foram comparadas a 25 mulheres nas quais a cerclagem foi removida.
Femina	CARVALHO GB, et al. (2018)	A interrupção da gestação é consenso somente na presença de corioamnionite e/ou sofrimento fetal. Na ausência destes, deve-se individualizar cada caso em sua clínica, idade gestacional e fatores de risco associados para somente, então, tomar a decisão de qual conduta seguir, sempre visando o melhor risco benefício para o binômio materno-fetal.
BMC Pregnancy Childbirth	CHEN X, et al. (2023)	Um total de 43.822 mulheres grávidas foram inscritas e apenas algumas mulheres GBS-positivas não receberam administração de IAP. Nossos dados identificaram que mulheres grávidas com diabetes mellitus correm alto risco de infecção por estreptococo do grupo B
Aust N Z J Obstet Gynaecol	SANDEFORD J, et al. (2021)	Fornece evidências da eficácia do probiótico em prolongar a duração da gravidez.
Journal of Obstetrics and Gynaecology	GEETHANATH RM, et al. (2019)	Este estudo foi realizado para avaliar a incidência de sepse por estreptococo do grupo B comprovada por cultura antes. Houve uma redução estatisticamente significativa nas taxas de sepse de início precoce e nenhuma diferença nas taxas de sepse de início tardio.
Cureus	GARG A e JAISWAL A (2023)	De todos os partos prematuros, quase 40-50% estão ligados a ruptura prematura de membrana, em que o prognóstico depende da idade gestacional e do tipo de parto.
Clinical drug investigation	ANTONUCCI R, et al. (2022)	Não há evidências conclusivas para apoiar que o uso de azitromicina por mulheres grávidas cause resultados adversos em seus filhos. Portanto, este agente só deve ser usado durante a gravidez quando clinicamente indicado, se for esperado que os benefícios do tratamento superem os riscos potenciais.
The Cochrane database of systematic reviews	BOND DM, et al. (2017)	Em mulheres com ruptura prematura de membrana antes de 37 semanas de gestação sem contraindicações para continuar a gravidez, uma política de conduta expectante com monitoramento cuidadoso foi associada a melhores resultados para a mãe e o bebê.
Ultrassom Obstet Gynecol	CHATZAKIS C, et al. (2020)	Para o resultado da corioamnionite, clindamicina + gentamicina, ampicilina/sulbactam + amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina e eritromicina + ampicilina + amoxicilina foram superiores ao placebo/sem tratamento.

Fonte: Tomiazzi IVSS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Estratégias antimicrobianas para prevenção de infecções neonatais

As estratégias voltadas para a prevenção de infecções neonatais têm sido objeto de investigações e estudos, particularmente em casos de RPMO. A influência do uso de antibióticos profiláticos intraparto foi submetida à análise com o propósito de avaliar os desdobramentos tanto para a saúde materna quanto neonatal. Nesse contexto, a análise revelou que a utilização de antibióticos profiláticos intraparto emerge como altamente eficaz no que concerne à prevenção de infecções e à mitigação de desfechos neonatais adversos (CHEN X, et al., 2023).

Em situações de ruptura prematura das membranas antes das 37 semanas de gestação, é preconizada a profilaxia para infecções por *Streptococcus* do grupo B, sendo a Penicilina G a escolha preferencial. A administração de Penicilina G é iniciada com uma dose de ataque de 5.000.000 UI por via endovenosa, seguida de 2.500.000 UI a cada 4 horas até o momento do parto. Em casos de alergia à penicilina, a Clindamicina pode ser utilizada como alternativa, com uma dose de 900 mg por via endovenosa a cada 8 horas (SANTANA FZ, et al., 2017).

Nesse contexto, uma revisão sistemática com análise de rede propôs avaliar a efetividade dos antibióticos enquanto medida preventiva em casos de RPMO. Os resultados obtidos sinalizaram que a administração de antimicrobianos profiláticos está associada a uma redução estatisticamente significativa no risco de desfechos adversos tanto para o recém-nascido quanto para a mãe, quando comparada às abordagens desprovidas de intervenção antimicrobiana. Ademais, uma análise direta entre distintas classes de agentes antimicrobianos revelou que as penicilinas ostentam uma eficácia superior a outros regimes, emergindo como opção de primeira escolha no que tange à prevenção da corioamnionite materna e de manifestações clínicas correlatas. No entanto, no que pertine aos desfechos neonatais, as análises comparativas entre esquemas de antibioticoterapia foram submetidas a limitações (LIN LL, et al., 2023).

O estudo conduzido por Lima TS, et al. (2023), contribui de forma substancial para a discussão sobre estratégias antimicrobianas para a prevenção de infecções neonatais. Os resultados dessa investigação fornecem insights valiosos sobre a relação entre o uso de antibióticos profiláticos e os desfechos perinatais em casos de RPM. A análise metódica dos dados sugere que existe uma associação entre a antibioticoprofilaxia e a redução de desfechos perinatais adversos nesse contexto clínico desafiador. As conclusões alcançadas respaldam a eficácia da intervenção antimicrobiana como uma medida preventiva efetiva para mitigar riscos inerentes à RPM. No entanto, é importante reconhecer que a seleção e a administração dos antimicrobianos precisam ser cuidadosamente avaliadas, levando em consideração fatores como a segurança materna e neonatal, a resistência bacteriana e a potencialidade de efeitos adversos. Além disso, a pesquisa destaca a necessidade de uma abordagem criteriosa e baseada em evidências ao escolher os agentes antimicrobianos apropriados, bem como a importância de estudos mais aprofundados para refinar ainda mais as estratégias de prevenção de infecções neonatais associadas à RPM.

Em um estudo retrospectivo sobre seleção de agentes antimicrobianos para infecções neonatais, a prevalência da resistência bacteriana foi examinada, destacando a preocupante resistência do GBS e do *Enterococcus*, atingindo 42,2% e 50,0%, respectivamente. A resistência do *Streptococcus* à eritromicina também é notável. A incidência global da RPMP reforça a necessidade de estratégias preventivas, considerando a taxa estimada de 2,63%. A resistência bacteriana para *Escherichia coli* e a importância da seleção criteriosa de antimicrobianos, como co-amoxiclav e cefuroxima intravenosa, foram ressaltadas. Além da eficácia e resistência, questões de segurança, especialmente o uso prolongado em gestantes, e suas repercussões no feto requerem consideração. O estudo sugere a necessidade de mais pesquisas para compreender o impacto dessas intervenções profiláticas nos desfechos maternos e fetais (LI Y, et al., 2019).

Outro aspecto que se revela crucial na seleção do antimicrobiano apropriado é o intervalo de latência até o parto. Uma análise retrospectiva recente ilustrou um prolongamento do período de latência em gestantes submetidas a antibioticoprofilaxia com amoxicilina e azitromicina (mediana = 5,5 dias), quando comparadas ao grupo tratado com eritromicina. Entretanto, salienta-se a imperiosidade de futuros ensaios clínicos

controlados, abrangendo maior amostragem de pacientes, a fim de deliberar sobre o regime mais vantajoso para a profilaxia. Quanto aos desfechos neonatais, não se verificaram resultados disponíveis (FITZGIBBON A, et al., 2021).

Considerando que a seleção apropriada de antimicrobianos demanda a avaliação dos principais agentes causadores de infecções neonatais, um ensaio clínico randomizado elucidou a predominância de microorganismos gram-negativos em recém-nascidos prematuros. Adicionalmente, é essencial a avaliação dos fatores de risco intrínsecos à utilização de determinados antimicrobianos. Um estudo de meta-análise desempenhou o papel de investigar a segurança dos macrolídeos, uma vez que estes se contam entre os antimicrobianos mais frequentemente prescritos durante a gestação. Nesse contexto, os desdobramentos fetais e neonatais decorrentes da exposição aos macrolídeos foram abordados, trazendo à tona resultados contraditórios. Enquanto alguns estudos indicaram um aumento dos riscos de aborto espontâneo, malformações graves e baixo peso neonatal, outros estudos não corroboraram tal relação. Importante salientar que alguns estudos apresentaram um risco significativo de viés. Nesse cenário, a necessidade de confirmação desses achados por meio de estudos e investigações adicionais se torna premente. Com base nos dados atualmente disponíveis, concluiu-se que a azitromicina, um dos macrolídeos mais amplamente utilizados, deve ser empregada durante a gestação somente quando os benefícios do tratamento superarem os riscos potenciais (ANTONUCCI R, et al., 2022).

O estudo realizado por Geethanath RM, et al. (2019), traz contribuições valiosas à discussão sobre estratégias antimicrobianas para a prevenção da sepse pelo GBS. Os achados desse estudo enriquecem nosso entendimento sobre a eficácia da antibioticoprofilaxia intraparto como medida preventiva em tal cenário clínico. A pesquisa evidencia que a administração de antimicrobianos durante o período intraparto em casos de ruptura prolongada de membranas a termo desempenha um papel crucial na prevenção da sepse pelo GBS. A investigação destaca a necessidade de intervenção clínica estratégica para reduzir o risco de infecções neonatais relacionadas a essa condição. Entretanto, é fundamental considerar atentamente a seleção dos antimicrobianos e avaliar suas implicações tanto para a mãe quanto para o neonato, levando em consideração a segurança do uso prolongado de antibióticos e a possibilidade de resistência bacteriana. Adicionalmente, a pesquisa instiga reflexões acerca da otimização de protocolos de antibioticoprofilaxia para melhorar ainda mais os desfechos perinatais em casos de ruptura prolongada de membranas a termo.

A metanálise de Chatzakis C, et al., 2020 teve como objetivo comparar a eficácia de diferentes regimes de antibióticos em mulheres com ruptura pré-parto pré-termo de membranas (PPROM) e avaliar a qualidade das evidências disponíveis. Resultados indicaram que vários antibióticos, como clindamicina + gentamicina, penicilina, ampicilina/sulbactam + amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina e eritromicina + ampicilina + amoxicilina, foram mais eficazes do que o placebo ou nenhum tratamento na redução da incidência de corioamnionite após a PPRM. Eritromicina mostrou eficácia na prevenção de sepse neonatal. Para síndrome do desconforto respiratório, clindamicina + gentamicina e eritromicina + ampicilina + amoxicilina foram regimes eficazes. Ampicilina e penicilina reduziram taxas de hemorragia intraventricular de Grau-3/4. Contudo, nenhum antibiótico foi significativamente superior aos outros ou ao placebo em relação à mortalidade neonatal, mortalidade perinatal e enterocolite necrosante. Esses achados destacam a necessidade de atualizar as evidências devido ao possível desenvolvimento de resistência microbiana e à falta de representatividade de alguns antibióticos nos estudos existentes. Portanto, a escolha de regimes antibióticos após a PPRM deve ser cuidadosamente considerada, levando em consideração a qualidade das evidências disponíveis.

Intervenções não Farmacológicas para Prevenção de Infecções Neonatais

Infecções intrauterinas e estados inflamatórios exercem uma notável influência entre as causas bem estabelecidas de RPM, que antecedem o início do trabalho de parto prematuro, contribuindo para a morbimortalidade neonatal. A inflamação, na verdade, é frequentemente tanto um precursor quanto uma consequência desse processo. As taxas de infecção intrauterina variam de 25% a 40% e frequentemente se manifestam de maneira clinicamente silenciosa (SANDEFORD J, et al., 2021).

De maneira geral, as vaginites podem ser diagnosticadas com base no Escore de Nugent, uma análise dos componentes da bacterioscopia do conteúdo vaginal, colorida pelo método de Gram, gerando uma escala quantitativa de pontos. Em contrapartida, microrganismos como os GBS podem ser identificados através de cultura ou observação direta em microscopia. Entretanto, esses métodos muitas vezes não proporcionam diagnóstico em estágios iniciais da infecção ou abrangem todas as espécies de patógenos. Consequentemente, uma proporção substancial de gestantes portadoras de infecções por bactérias anaeróbicas, micoplasmas, ureaplasmas, entre outros, carregam essas infecções de forma assintomática nas fases iniciais da condição (LIU L, et al., 2021).

Conforme um estudo prospectivo de coorte conduzido no departamento de obstetrícia do *The Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University*, na China, entre 2019 e 2020, a metabólômica emergiu como uma ferramenta crucial para entender a disbiose vaginal e sua relação com a RPM. As conclusões dessa pesquisa contribuíram para a hipótese de que sutis alterações no microambiente vaginal podem contribuir para o desenvolvimento da disbiose, ou até mesmo resultar de infecções ainda não identificadas, atuando como biomarcadores para diagnóstico (LIU L, et al., 2021).

Adicionalmente, a análise metagenômica de uma porção conservada do genoma de diferentes comunidades bacterianas, conhecida como 16S (gene 16S rRNA), uma técnica independente de cultura, está sendo refinada e pode ser capaz de identificar uma gama mais ampla de espécies patogênicas na microbiota vaginal de gestantes, auxiliando no diagnóstico precoce de infecções assintomáticas. Portanto, há expectativas de que ferramentas de biotecnologia de próxima geração possam monitorar o início da disbiose vaginal, direcionar o tratamento de vaginites assintomáticas, restabelecer uma microecologia vaginal saudável e, consequentemente, prevenir a RPM desde sua origem (LIU L, et al., 2021).

Cada vez mais se compreende o papel significativo desempenhado pela microbiota humana na saúde. Especificamente, a flora vaginal desempenha um papel crucial na proteção contra a colonização patogênica (SANDEFORD J, et al., 2021). Considera-se que a microbiota normal na mulher não grávida seja uma extensão da microbiota entérica, com a presença de diversas espécies consistentes, sendo dominada principalmente por *Lactobacillus*.

Essas bactérias oferecem proteção por meio de vários mecanismos, como atividade bactericida direta, redução de substratos energéticos disponíveis, proteção da barreira epitelial através de biofilmes e modulação da resposta inflamatória do hospedeiro. Assim, o desequilíbrio dessa microbiota pode permitir que infecções ascendam para o ambiente intrauterino. Com base nessa lógica, em pacientes com RPM, os probióticos podem emergir como uma potencial terapia para restaurar o equilíbrio da microbiota vaginal, frequentemente comprometida não apenas por quadros infecciosos, mas também após a administração de antibióticos.

O intervalo de tempo decorrido entre a ruptura das membranas e o início espontâneo do trabalho de parto é conhecido como período de latência (PL), e sua duração mantém uma correlação direta com o risco de infecção e inversa com a idade gestacional. Assim, principalmente após as 34 semanas, a conduta mais indicada para casos de RPM é a resolução da gestação, uma vez que os riscos de infecção se tornam maiores do que as possíveis complicações devido à prematuridade. No entanto, a adoção de uma abordagem conservadora visando ao adiamento do parto nesses cenários está associada a um aumento do risco de amnionite e a um prolongamento da hospitalização para as gestantes (CARVALHO GB, et al., 2018).

Intervenções Obstétricas e Cuidados Intrauterinos

Em relação a mulheres submetidas a cerclagem uterina que experimentam ruptura prematura das membranas, Suff N, et al. (2021) abordou que, em gestantes com risco de parto prematuro espontâneo, a retenção da cerclagem pode ser benéfica. Contudo, é crucial exercer monitorização clínica e laboratorial rigorosa nessas mulheres e seus fetos, a fim de identificar quaisquer sinais de infecção. No entanto, há a necessidade premente de mais estudos prospectivos randomizados controlados para avaliar de maneira mais completa esses resultados, assim como os desfechos a longo prazo tanto para as mulheres quanto para os conceitos.

É amplamente reconhecido que a ruptura prematura das membranas constitui um dos principais fatores contribuintes para a morbimortalidade perinatal. Dentro do espectro dos partos prematuros, de 40% a 50% estão associados à RPM, com o prognóstico variando conforme a idade gestacional e a modalidade de parto realizada. Um diagnóstico preciso e oportuno da RPM são cruciais para a mitigação dessa morbimortalidade perinatal. Com essa finalidade, os testes tradicionais como a nitrazina, ferning, pooling e corante amniótico estão sendo substituídos por abordagens mais recentes e confiáveis como o AmniSure e o Actim. A gestão obstétrica procura otimizar os resultados perinatais e reduzir a morbimortalidade neonatal, envolvendo medidas como a análise do líquido amniótico para excluir infecções, a abordagem expectante, o uso de corticosteroides pré-natais e a administração de antibióticos de amplo espectro (GARG A e JAISWAL A, 2023).

O estudo de Bond DM, et al. (2017) comparou conduta expectante e parto prematuro planejado em casos de Ruptura Prematura de Membranas (RPM). Embora não tenham sido observadas diferenças substanciais na mortalidade perinatal global, a prematuridade associou-se a uma maior taxa de mortalidade neonatal e necessidade de ventilação mecânica. Neonatos do grupo de parto prematuro nasceram em idade gestacional menor, com maior admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A prematuridade esteve relacionada a menor incidência de corioamnionite, mas o grupo de parto prematuro apresentou maior probabilidade de indução do parto e menor tempo de internação hospitalar. Contudo, em gestações com mais de 34 semanas, a conduta expectante mostrou melhores resultados maternos e neonatais, especialmente para a Síndrome do Desconforto Respiratório e infecções maternas. A profilaxia com antibióticos reduziu eficazmente infecções maternas na conduta expectante. Não houve diferenças na taxa de infecção ou mortalidade infantil pré-parto entre os grupos, mas o risco de mortalidade neonatal após o parto foi ampliado pela prematuridade, com complicações respiratórias. Recém-nascidos de mães no grupo de parto prematuro apresentaram maior probabilidade de internação na UTIN, nascendo em idade gestacional inferior e associados a uma maior taxa de cesariana, indução do parto e risco de infecção uterina, embora com menor incidência de infecção das membranas.

Os avanços na compreensão da RPM e suas implicações têm guiado abordagens cada vez mais refinadas para a gestão desse cenário clínico desafiador. A RPM desencadeia uma série de eventos que podem ter consequências significativas para a mãe e o feto. A infecção intrauterina e a inflamação têm sido identificadas como fatores cruciais nas causas subjacentes à RPM, e sua interação complexa influencia tanto o início do trabalho de parto prematuro quanto os desfechos neonatais. O diagnóstico precoce e preciso da RPM é essencial para direcionar intervenções apropriadas e melhorar os resultados perinatais. Nesse sentido, os tradicionais métodos diagnósticos têm cedido lugar a abordagens mais sensíveis e específicas, como o uso do AmniSure e do Actim, que contribuem para uma detecção mais confiável da ruptura das membranas (GARG A e JAISWAL A, 2023). A escolha da conduta a ser adotada após a RPM tem sido alvo de intensa investigação, e estudos comparativos têm fornecido insights valiosos sobre os prós e contras das abordagens ativa e expectante. Enquanto a conduta ativa, que envolve o parto prematuro planejado, pode estar associada a um risco aumentado de complicações neonatais, como doenças respiratórias e mortalidade neonatal, a conduta expectante tem demonstrado melhores resultados em gestações com mais de 34 semanas, particularmente em relação à Síndrome do Desconforto Respiratório e infecções maternas (BOND DM, et al., 2017). Essa abordagem também parece ser mais vantajosa para gestantes com cerclagem uterina após a RPM, embora seja crucial a realização de mais estudos para uma avaliação mais aprofundada desses desfechos e seus impactos a longo prazo (SUFF N, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante as investigações realizadas, foram identificadas diversas medidas que contribuíram para a PROM. Entre essas medidas, destacam-se intervenções farmacológicas, como o uso de antibióticos, e intervenções não farmacológicas, focadas na preservação da microbiota vaginal. Nesse contexto, tornou-se evidente que a seleção da farmacoterapia pode resultar em aumentos significativos dos riscos de aborto espontâneo, malformações graves, baixo peso neonatal e prolongamento do tempo de latência. Em contraste, a

abordagem não farmacológica necessita de maior embasamento em estudos que comprovem sua eficácia. Essa constatação ressalta que o campo de pesquisa relacionado à PROM ainda possui vastas oportunidades de exploração. A realização de estudos que investigam diferentes abordagens farmacológicas, visando identificar aquela que seja mais segura a longo prazo tanto para as mães quanto para os bebês, representa uma direção promissora para futuras investigações.

REFERÊNCIAS

1. ANTONUCCI R, et al. Use of Azithromycin in Pregnancy: More Doubts than Certainties. *Clin Drug Investig*, 2022; 42(11): 921-935.
2. BOND DM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 3(3): CD004735.
3. BROWN RG, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*, 2018; 16(1): 9.
4. BUCHANAN SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 17(3): CD004735.
5. CARVALHO GB, et al. Rotura prematura de membrana: abordagem clínica. *Femina*, 2018; 46(1): 48-53.
6. CHATZAKIS C, et al. Efeito no desfecho perinatal de antibióticos profiláticos na ruptura pré-parto de membranas pré-termo: meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados. *Ultrassom Obstet Gynecol*, 2020; 55(1): 20-31.
7. CHEN X, et al. The risk factors for Group B Streptococcus colonization during pregnancy and influences of intrapartum antibiotic prophylaxis on maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023; 23(1): 207.
8. FITZGIBBON A, et al. Erythromycin compared to amoxicillin and azithromycin for antimicrobial prophylaxis for preterm premature rupture of the membranes: a retrospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2021; 41(4): 569-572.
9. GARG A, JAISWAL A. Evaluation and Management of Premature Rupture of Membranes: A Review Article. *Cureus*, 2023; 15(3): e36615.
10. GEETHANATH RM, et al. Intrapartum antibiotics for prolonged rupture of membranes at term to prevent Group B Streptococcal sepsis. *J Obstet Gynaecol*, 2019; 39(5): 619-622.
11. LIMA TS, et al. Association between antibiotic prophylaxis and adverse perinatal outcomes in premature rupture of membranes. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2023; 69(1): 24-29.
12. LI Y, et al. Pathogens in preterm prelabour rupture of membranes and erythromycin for antibiotic prophylaxis: a retrospective analysis. *Hong Kong Medical Journal*, 2019; 25(4): 287-294.
13. LIU L, et al. Detection of Vaginal Metabolite Changes in Premature Rupture of Membrane Patients in Third Trimester Pregnancy: a Prospective Cohort Study. *Reproductive Sciences*, 2021; 28(2): 585-594.
14. LIN LL, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology*, 2023; 5(7): 100978.
15. MU Y, et al. Ruptura pré-parto pré-termo de membranas ligadas ao bacterioma vaginal de mulheres grávidas no início do segundo trimestre: um desenho de caso-coorte. *Reprod Sci*, 2023; 30(7): 2324-2335.
16. SANDEFORD J, et al. Protocol for probiotic therapy vs placebo for preterm prelabour rupture of membranes to prolong pregnancy duration (Pro-PPROM) trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2021; 61(2): E12-E17.
17. SANTANA FZ, et al. Protocolo de prevenção para gestantes: Infecção neonatal precoce por Estreptococos do grupo B. *CuidArt Enfermagem*, 2017; 11(2): 279-286.
18. SUFF N, et al. Optimal timing of cervical cerclage removal following preterm premature rupture of membranes; a retrospective analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2021; 259: 75-80.
19. TIRUYE G, et al. Prevalence of premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*, 2021; 9: 20503121211053912.
20. YAN C, et al. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022; 12: 858732.