

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

ALINE DELUNARDO PANDOLFI
LUKAS CHAVES BAPTISTA
MARIANA MONJARDIM CAVALCANTI SANTOS COSTA

**COMO CONDUZIR GESTANTE COM ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
EXTREMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

VITÓRIA
2016

ALINE DELUNARDO PANDOLFI
LUKAS CHAVES BAPTISTA
MARIANA MONJARDIM CAVALCANTI SANTOS COSTA

**COMO CONDUZIR GESTANTE COM ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
EXTREMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção
do grau de médico.

Orientador: Dr. Rubens Bermudes
Musiello

VITÓRIA
2016

ALINE DELUNARDO PANDOLFI
LUKAS CHAVES BAPTISTA
MARIANA MONJARDIM CAVALCANTI SANTOS COSTA

**COMO CONDUZIR GESTANTE COM ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
EXTREMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em _____ de _____ de 20____

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Rubens Bermudes Musiello
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador

Prof. Dr. Jair Luiz Fava
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Prof. Dr. Eduardo Almeida Guerzet
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

DEDICATÓRIA

Dedicamos nosso trabalho aos nossos pais, exemplos de vida, perseverança, simplicidade, honestidade e dedicação à família e aos filhos. Pelo incentivo que sempre nos deram em todos os momentos de nossas vidas pessoal e acadêmica, nos guiando para o bem e nos ensinando como atingir nossos objetivos de forma honesta.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que nos direcionou a esse trabalho e nos deu resignação nos momentos difíceis, e não foram poucos, nos dando coragem quando pensamos em desistir e forças quando estas quase se esgotaram em nós.

Ao nosso orientador professor Rubens Bermudes Musiello, pela sabedoria, paciência, compreensão e alegria sempre presentes, sem os quais jamais seria possível concluir essa pesquisa.

Aos professores que nos ministraram às disciplinas de ginecologia e obstetrícia na graduação, que despertaram em nós o interesse por essa linda área médica e que, certamente, foram verdadeiros facilitadores do processo de aprendizagem e exemplos a serem seguidos por nós em toda nossa trajetória acadêmica.

A todos os mestres da nossa graduação, que se destacaram pelo louvável profissionalismo e excelente qualidade do trabalho desempenhado ao longo desses seis anos de convivência, e que além de ensinarem as disciplinas por eles ministradas, ajudaram também em nossa formação pessoal. Vocês estarão para sempre em nossos corações.

Um agradecimento especial a Loredana Musiello, por ceder espaço em sua casa para nossas reuniões e por dispensar a nós carinho e atenção, o que, com certeza, tornou a processo de escrever mais leve e agradável.

RESUMO

Objetivo: O objetivo do presente estudo é observar as condutas relatadas na literatura diante casos de gestantes com rotura prematura extrema de membranas ovulares e apurar o desfecho materno encontrado na literatura. **Paciente e Método:** O trabalho seguiu os preceitos do estudo exploratório, através de uma pesquisa bibliográfica, que observa a dificuldade de decisão da conduta diante de casos de Rotura Prematura Extrema de Membranas e o desfecho materno, considerando prematuridade extrema até 28 semanas. Foi feito um levantamento bibliográfico através da seleção de livros e artigos na área de obstetrícia e realizada uma leitura para separação das partes relevantes ao trabalho, com registro das informações extraídas, descrição de autores, ano, metodologia aplicada, resultados e conclusões. Após, foi realizada uma leitura analítica que organizou e sintetizou as informações contidas nas fontes, levantando questionamentos no que diz respeito a conduta e o desfecho materno diante rotura prematura de membranas extrema. As categorias que emergiram por meio da etapa anterior foram estudadas e interpretadas a partir do referencial teórico da temática, para elaboração da discussão e conclusão do estudo.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to observe the behavior reported in the literature on cases of pregnant women with extreme premature rupture of membranes and determine the maternal outcome in the literature. **Patient and Methods:** The study followed the precepts of the exploratory study, through a literature search, which notes the difficulty of conduct decision on cases of rupture Untimely Extreme Membranes and maternal outcome, considering extreme prematurity to 28 weeks. It was done a literature through the selection of books and articles in obstetrics and held a reading to separate the relevant parties to work with record of the extracted information, description of authors, year, applied methodology, results and conclusions. After an analytical reading was held who organized and synthesized the information contained in the sources, raising questions regarding the conduct and maternal outcome on premature rupture of membranes extreme. The categories that emerged through the previous stage were studied and interpreted from the theoretical framework of the theme, for the preparation of the discussion and conclusion of the study.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura histológica das membranas ovulares humana.....	13
Figura 2 –	Microfotografia das membranas ovulares.....	13
Figura 3 –	Colágeno corado com <i>picrosirius red.</i> – Microscopia óptica.....	15
Figura 4 –	Infecção ascendente da cavidade amniótica – Microscopia óptica.....	18
Figura 5 –	Infecção ascendente da cavidade amniótica – Microscopia óptica – Imagem ampliada.....	19

LISTA DE SIGLAS

IG	Idade Gestacional
ILA	Líquido amniótico
LA	Líquido amniótico
PL	Período de latência
RPM	Rotura prematura de membranas
RPME	Rotura prematura de membranas extrema
TP	Trabalho de parto
USG	Ultrassonografia transvaginal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. OBJETIVOS.....	21
1.1.1 Objetivo geral.....	22
1.1.2 Objetivos específicos.....	22
1.2. JUSTIFICATIVA.....	22
2. ANÁLISE DA LITERATURA.....	23
3. PACIENTE E MÉTODO.....	30
4. DISCUSSÃO.....	33
5. REFERÊNCIAS.....	38

Conceitua-se como rotura prematura das membranas amnióticas (RPM) a rotura espontânea das membranas ovulares na paciente fora do trabalho de parto (TP) acima da 20ª semana de gestação (CAMANO; MORON; KULAY, 2011).

O nome “amniorrexe prematura” embora consagrado pelo uso em nosso meio, não é o mais adequado, pois sugere que houve rotura apenas do âmnio, quando, na realidade, o cório também se rompe. O termo “prematura” por sua vez, poderia indicar a idade gestacional (IG), mas se refere a TP (CAMANO; MORON; KULAY, 2011).

Em condições normais, as membranas se rompem no final do período de dilatação cervical. Mas podem resistir até a expulsão do concepto – são as roturas “tardias” (NEME, 1994).

Excepcionalmente, pode ocorrer a expulsão do feto envolto nas suas membranas ainda íntegras – são as chamadas roturas “retardadas” (NEME, 1994).

Denomina-se período de latência (PL), o tempo decorrido entre a RPM e o início do TP. A duração deste período tem relação direta com o risco de infecção e inversa com a IG, ou seja, quanto menor a IG, mais prolongado o PL, e quanto mais prolongado o PL, maior o risco de infecção a qual a gestante e o concepto estarão sujeitos (CAMANO; MORON; KULAY, 2011).

Bourne, (1962) descreveu cinco camadas distintas de tecido do âmnio (figura 1,2). A superfície interna, que é banhada pelo líquido amniótico (LA), é uma camada única, não interrompida de células epiteliais cúbicas, consideradas derivadas do ectoderma embrionário. Esse epitélio está firmemente fixado a uma membrana basal, distinta, conectada à *camada compacta* acelular, que é composta basicamente de colágenos intersticiais tipos I, III e V. Na face externa da camada compacta, há uma fileira de células mesenquimais semelhantes a fibroblastos (que estão amplamente dispersas a termo). Há também alguns macrófagos fetais no âmnio. A camada mais externa do âmnio, é a zona esponjosa relativamente acelular, que é contígua com o cório liso (CUNNINGHAN et al., 2012).

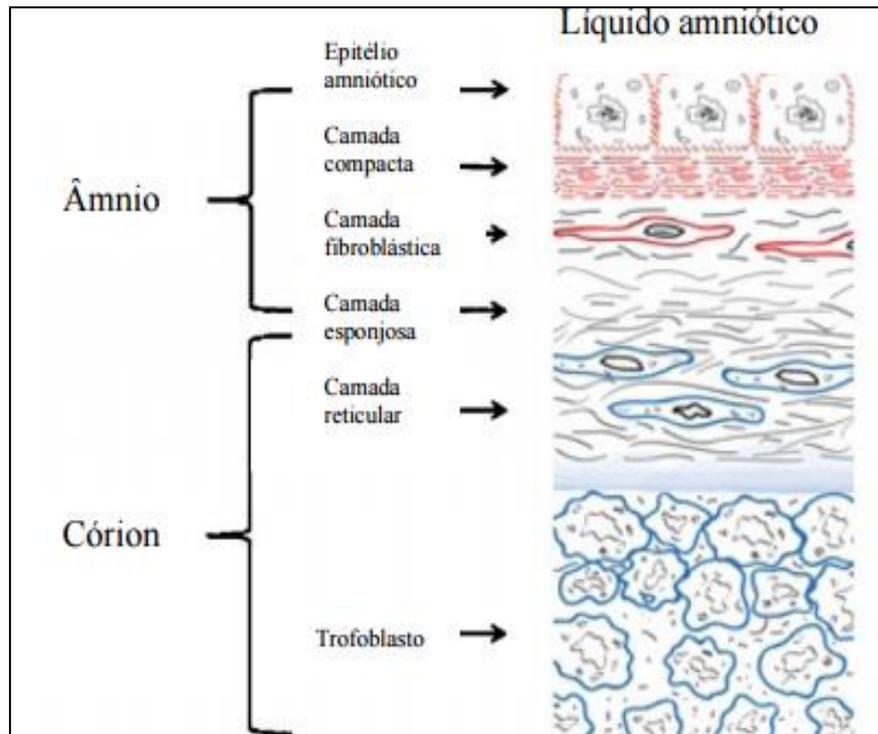


Figura 1: Estrutura histológica das membranas ovulares humana. Fonte: Méhats (2011)

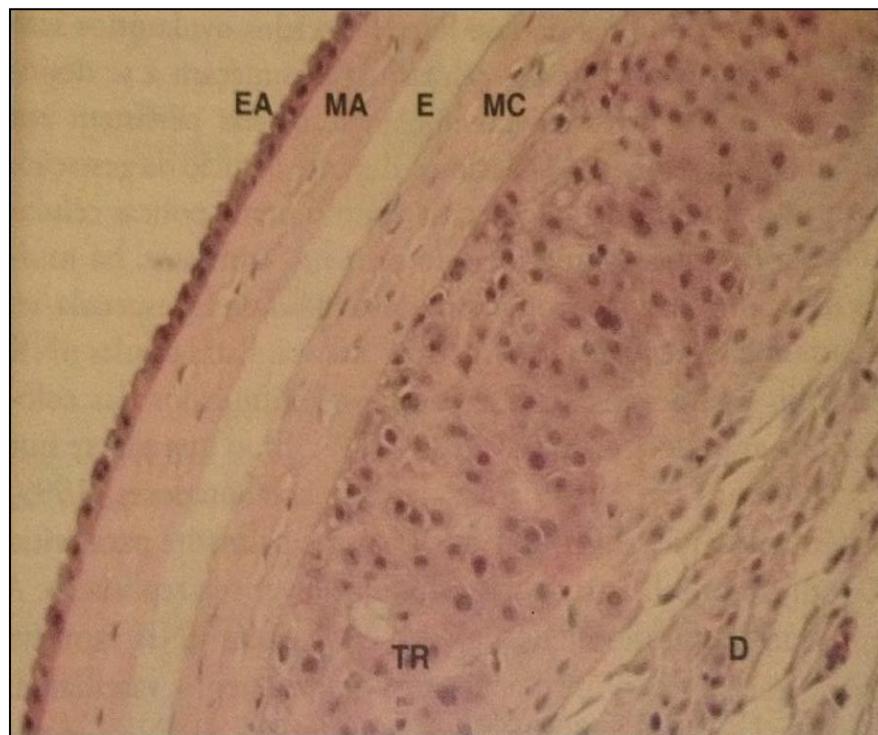


Figura 2: Microfotografia das Membranas fetais. EA: Epitélio do âmnio; MA: mesênquima do âmnio; E: camada esponjosa; MC: mesênquima coriônica; TR: trofoblasto; D: decídua. Fonte: (CUNNINGHAM et al., 2012).

As células epiteliais revestem toda a face interna de todas as partes da membrana. A superfície apical dessas células é repleta de microvilosidades altamente desenvolvidas, compatíveis com um importante local de transferência entre o LA e o âmnio. O epitélio é metabolicamente ativo, e tais células sintetizam inibidor tecidual de metaloproteinase-1, prostaglandinas-E2 e fibronectina fetal. Tal tecido amniótico participa da “via final comum” do início do TP por meio da produção de prostaglandinas (ROWE et al., 1997).

Além de responderem a sinais originados no feto ou na mãe, as células epiteliais são responsivas a diversos moduladores endócrinos e parácrinos. A ocitocina e a vasopressina são exemplos (MOORE J.J.; DUBYAK; MOORE R.M., 1998). Elas também podem produzir citocinas, como IL-8, durante a iniciação do TP (ELLIOT et al., 2001).

As células mesenquimais são responsáveis pelas principais funções do âmnio. A síntese de colágenos intersticiais (figura 3) que constituem a camada compacta, fonte de maior resistência tênsil desta membrana, ocorre nessas células (CASEY; MACDONALD, 1996). Também sintetizam citocinas como IL-6 e IL-8, as quais aumentam com a resposta a toxinas bacterianas. Esta capacidade funcional das células mesenquimais é um fator importante a ser considerado no estudo do LA para analisar o excesso de líquido e o acúmulo de mediadores inflamatórios no mesmo, associado ao trabalho mesenquimal (GARCIA-VELASCO et al., 1999).

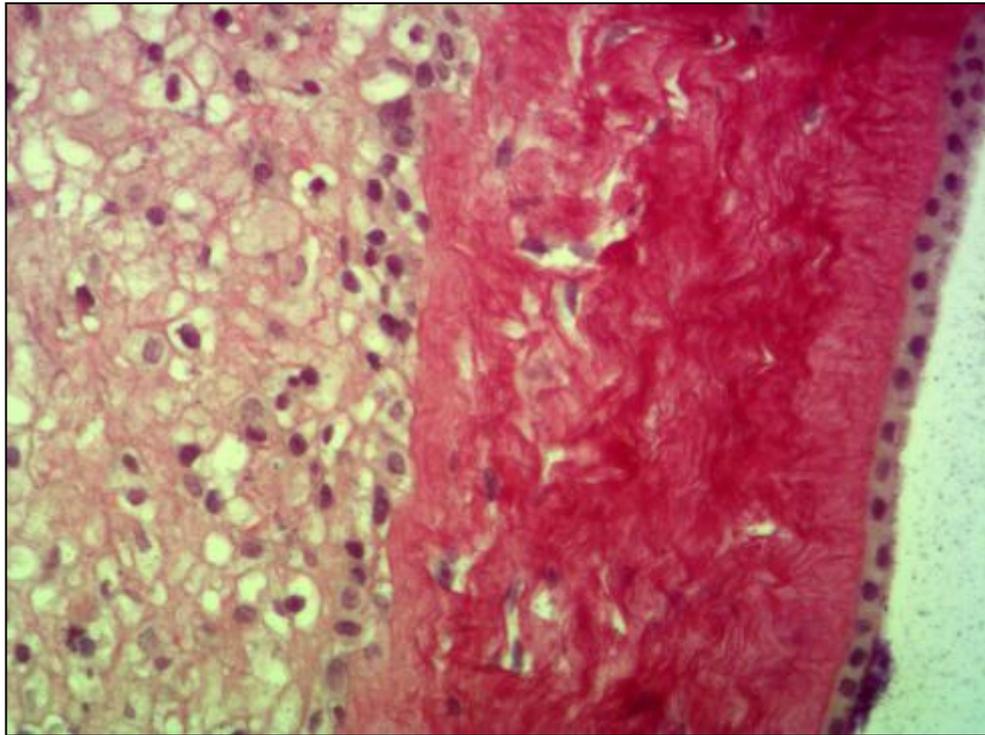


Figura 3: Corte de membranas ovulares coradas por picosirius red. Notar o vermelho intenso na área de maior concentração de colágeno. Fonte: Junqueira e Carneiro (1979)

Bourne (1962), estudando também o cório (figura 1), descreveu quatro camadas: (1) camada de células delgadas – constituída por uma rede de fibroblastos; (2) camada reticular – composta de reticulina e células de Hofbauer; (3) pseudomembrana basal – discreta camada de reticulina e (4) trofoblasto – que se divide em citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto (NEME, 1994).

Há mais de 135 anos, Matthew Duncan investigou os vetores envolvidos na rotura da membrana fetal. Durante os testes de resistência à tensão – resistência contra laceração e rotura -, este autor observou que a decídua e, a seguir, o cório liso, rompia-se muito antes do âmnio. De fato, as membranas são muito elásticas podendo expandir até duas vezes o seu tamanho normal durante a gestação (BERNISCHKE; KAUFMANN, 2000).

O âmnio é o responsável pela maior parte da resistência das membranas. Sua resistência à tensão reside quase exclusivamente na camada compacta, composta pelos colágenos I e III entrelaçados assim como, em menores quantidades, de colágenos V e VI (CUNNINGHAN et al., 2012).

Ensaio clínico e laboratoriais têm evidenciado que a fragilidade das membranas ovulares constitui - se no fator predisponente básico para que ocorra RPM. As membranas que se rompem são intrinsecamente mais frágeis em relação àquelas que permanecem íntegras até o parto (GIBBS; SWEET, 1989).

A resistência à tensão do âmnio é em parte regulada pela interação entre colágeno e proteoglicanos, como a decorina, que confere força aos tecidos. Entre as alterações na composição identificadas no momento do TP, estão a redução de decorina e aumento do ácido hialurônico, resultando em perda da resistência à tensão (MEINERT; MALMSTRÖM; TUFVESSON, 2007).

A redução do colágeno nas membranas rotas foi comprovada por métodos bioquímicos (Skinner S.J. et al. 1981), histológicos (BOU-RESL M.N. et al., 1981) e pelo aumento da atividade colagenolítica (VADILLO-ORTEGA et al., 1990).

A vitamina C e o microelemento Cobre são necessários para a síntese das fibras de colágenos (NEME, 1994). Wideman e outros (1964) e Andreucci (1954), encontraram acentuada diminuição na taxa de vitamina C no soro das gestantes com membranas rotas. Artal e outros (1976), encontraram diminuição das taxas de cobre. Isto, quando comparadas com o soro de pacientes com membranas íntegras.

As tensões, as quais as membranas estão submetidas, variam com o volume do seu conteúdo, com as contrações do útero e com eventual apresentação anômala do feto, o que pode condicionar estiramentos localizados (NEME, 1994).

Utilizando dispositivo apropriado, com finalidade de avaliar a resistência do âmnio e cório a pressões elevadas, Meudt e Hawrilenko (1996), realizaram investigação de mais de mil espécimes de membranas amnióticas. Constataram que as membranas híidas, obtidas em partos nos quais a rotura deu-se oportunamente, foram capazes de suportar pressões até 150 mmHg. Membranas frágeis correspondentes a casos de rotura prematura romperam-se quando submetidas a pressões de menor intensidade.

Uma vez que as membranas se apresentam com sua resistência diminuída, fatores que atuam desfavoravelmente sobre elas, tais como distensão excessiva (poliidrâmnio, gemelaridade), traumas (toques vaginais repetidos) ou hiperatividade uterina, podem desencadear sua rotura (PIATO, 2009).

Quanto à hiperatividade uterina, constatou-se que a presença das contrações de Braxton Hicks, frequentes e de elevada intensidade, constitui-se em fator de risco para o desencadeamento de RPM antes do início do parto (LEBHERZ; BOYCE; HUSTON, 1961).

As membranas ovulares, assim expostas, apresentam maior probabilidade de comprometimento por agressão direta de germes da vagina ou indireta de enzimas por eles produzidos, em particular nas pacientes socioeconomicamente desfavorecidas. Isso ocorre, provavelmente, em razão da menor assistência pré-natal, da impossibilidade de repouso ou de diminuição da atividade física, quando indicada, ou do não tratamento sistemático das infestações vaginais, quase sempre por motivos de ordem econômica (CAMANO; MORON; KULAY, 2011).

O processo inflamatório (figura 4,5), embora apenas histológico, mostram alterações no mecanismo de deslize entre o cório e o âmnio, além de modificações texturais, que as tornam menos elásticas, mais adelgaçadas e frágeis e mais suscetíveis de se

romperem quando submetidas a contrações de Braxton Hicks frequentes, o que não ocorreria com membranas histologicamente normais (CAMANO; MORON; KULAY, 2011).

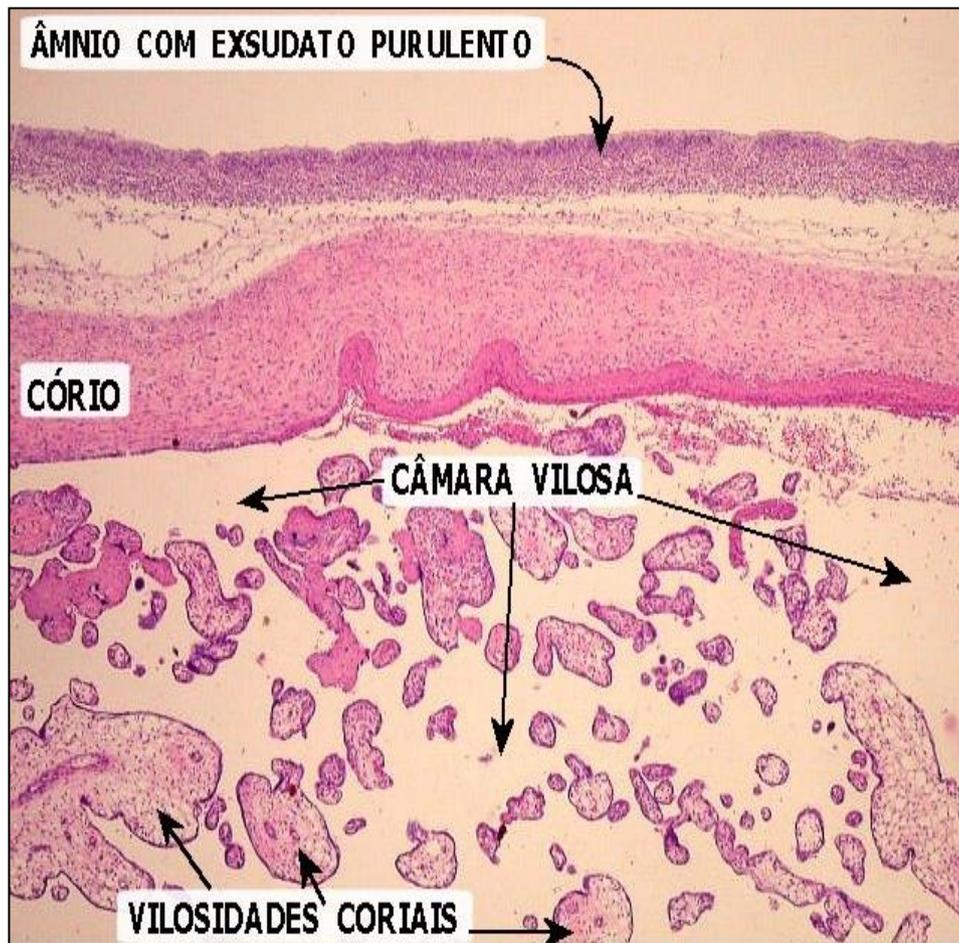


Figura 4: Infecção ascendente da cavidade amniótica, e o âmnio parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basofílica na superfície.

Fonte: Disponível em: < <http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.html> >, Acesso em: 01 de abril 2016.

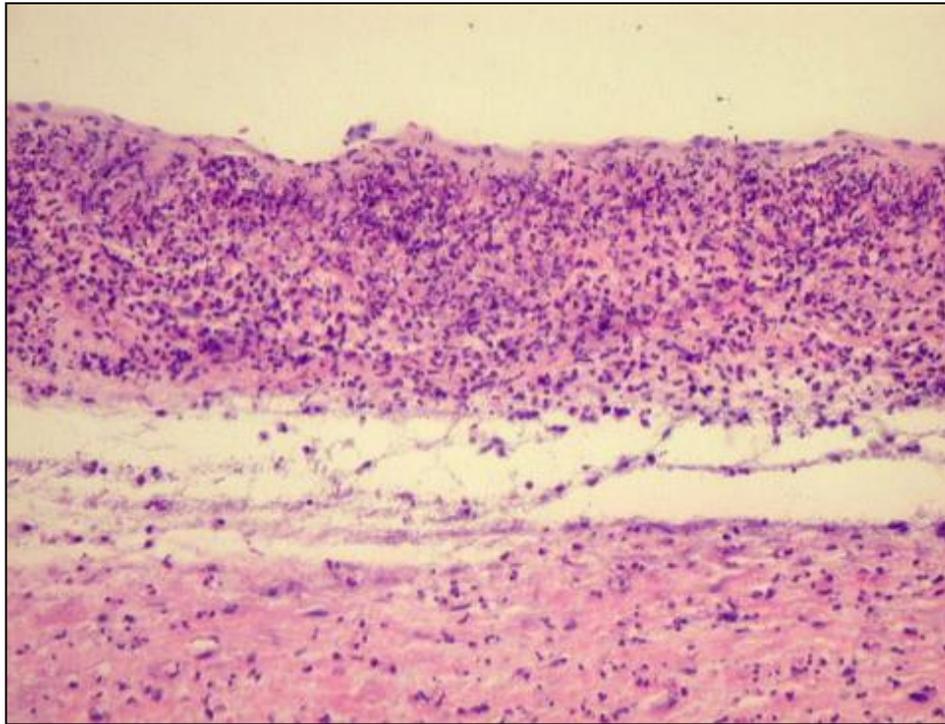


Figura 5: Infecção ascendente da cavidade amniótica, e o âmnio parcialmente destruído pelo exsudato purulento, que aparece como uma camada basofílica na superfície. Aproximação da imagem.

Fonte: Disponível em: < <http://anatpat.unicamp.br/lamgin27.html> > Acesso em: 01 de abril 2016.

Cabe assinalar que, no decurso do PL, o LA ainda presente na câmara amniótica, exerce certa atividade protetora contra a infecção, uma vez que, contém substâncias com atividades bacteriostática e bactericida como a lisozima, peroxidase, transferrina, 5,6-imunoglobulina e zinco (GALASK; SNYDER, 1968; THADEPALLI; BACH; DAVIDSON, 1978). Essa atividade de proteção decresce quando se dá a ascensão de grande quantidade de bactérias, como acontece por ocasião de toques vaginais sucessivos ou da prática repetida de amnioscopia (MILLER et al., 1976).

Ressalta-se ainda que o risco para o aparecimento da infecção é mais elevado nos casos em que a RPM se dá quando a IG é muito baixa, uma vez que, a atividade antimicrobiana do LA é menos eficiente (PIATO, 2009).

Existe uma grande correlação entre determinados microorganismos encontrados na vagina e RPM. Creatsas e outros (1981) e Schubert (1981), encontraram com frequência presença de anaeróbios; Minkoff e outros (1984), observaram predomínio de *Bacteroides sp.* e *Trichomonas vaginalis* nas pacientes com membranas rotas. Regan e outros (1981), chamaram a atenção para frequente associação entre RPM

e a colonização vaginal pelo *Streptococcus* do grupo B, patógeno também encontrado em LA obtidos por amniocentese Romero e outros (1988), e em recém-nascidos, MORALES e LIM (1987).

Segundo Neme (1994), e diante do que foi exposto, podemos extrair três grupos de risco, sobre os quais podemos atuar profilaticamente talvez com algum sucesso, (1) gestantes com infecções vaginais; (2) gestantes com infecção das vias urinárias (para evitar a sensibilização das fibras uterinas e consequente hiperexcitabilidade das mesmas); (3) gestantes com carências nutricionais.

1.1.1. Objetivo geral:

O objetivo do presente estudo é estudar as condutas relatadas na literatura diante casos de gestante com rotura prematura de membranas extrema e apurar o desfecho materno encontrado.

1.1.2. Objetivos específicos:

Outrossim, é desiderato verificar os seguintes parâmetros relevantes a estes casos:

- O período de latência;
- Acompanhamento clínico e laboratorial;
- Avaliação ultrassonográfica do perfil biofísico fetal;
- Verificação das complicações maternas;

1.2. Justificativa:

Nesse estudo procuramos, a partir de uma revisão bibliográfica, reunir informações previamente estudadas por vários pesquisadores, no âmbito de acompanhamento clínico e laboratorial, bem como as complicações das gestantes com rotura prematura de membranas extrema. Objetivamos contribuir para o melhor conhecimento científico do tema em questão, estudando, junto ao que é descrito na literatura, os riscos e benefícios maternos perante a essa intercorrência obstétrica, em conduta expectante.

Durante a elaboração deste tópico, procuramos agrupar trabalhos, com o propósito de proporcionar, ao leitor, melhor avaliação da análise de literatura e tornar, também, a leitura mais didática e objetiva.

O período de latência (PL) é definido como o intervalo entre a rotura prematura de membranas (RPM) e o início do trabalho de parto (TP); no entanto, há dúvidas quanto a esse intervalo, que é considerado prolongado se for superior a 12-24 horas. (KEIRSE et al., 1989).

Nelson e outros (1994), demonstraram que mais de 50% das gestantes com RPM apresentaram PL menor que 48h, e que nas demais a média do PL foi de 7 dias. Evidências apontam que, quanto menor a IG, maior tende a ser o PL e que este quando prolongado proporciona mais tempo intra-útero e, portanto, maior amadurecimento fetal, beneficiando o neonato ao diminuir a frequência da síndrome do desconforto respiratório, da hemorragia intraventricular e da enterocolite necrotizante. Entretanto, o PL prolongado aumenta as chances de complicações por oligodramnia e infecções, colocando em risco o binômio materno-fetal (PATRÍCIA; BETHÂNIA; LUCIANE MARIA, 2006).

Aaron e outros (2008), observaram que as mulheres com rotura prematura de membranas extrema (RPME) entre 24 a 28 semanas de gestação são mais susceptíveis de ter um PL mais longo do que aquelas com RPM mais perto do termo. Quanto mais grave o grau de oligodramnia pela ultrassonografia (USG), menor o PL. Um intervalo de PL mais curto tem sido encontrado em gestantes que possuem miométrio mais espesso (12 mm) demonstrado pela USG. Em geral, gestações gemelares e evidências de complicações durante a gravidez, tais como infecção intra-amniótica ou descolamento prematuro de placenta, podem levar a um PL encurtado.

Chantal e outros (2005), documentaram o prognóstico após tratamento conservador de pacientes com RPME em 78 gestações com menos de 28 semanas por um período de dois anos e obtiveram como resultado uma IG média de 24 semanas. O tempo médio do PL foi de 12,5 dias. Dentre as pacientes avaliadas, 8 mulheres (10%) iniciaram o TP entre 24 e 48 horas, 25 (32%) no prazo de 7 dias e 55 (70%)

dentro de um mês. É digno de nota que 23 pacientes (30%) apresentaram PL maior do que um mês. Porém não houve aumento na incidência de infecção clínica com o prolongamento do PL.

Um estudo foi realizado na Universidade de Miami para avaliar os resultados da conduta conservadora em 70 pacientes com RPME com IG entre 20 e 27 semanas de gestação e verificou que a duração do PL variou entre dois e 124 dias, com uma média de 19,1 dias. Em contraste com as observações de Taylor e Garite (1984), este estudo não mostrou qualquer relação inversa entre a IG e o PL. Foi interessante notar, no entanto, que a sobrevivência final dos recém-nascidos (RN) foi influenciada pela IG no parto, e não no momento da RPME (SAMIR; SALIH, 1986).

Carol e outros (1990), realizaram um estudo cujo objetivo era avaliar o resultado perinatal, a morbidade materna e neonatal em 70 gestantes com RPME entre 19 e 25 semanas, com uma média de 23,7 semanas. A análise foi realizada em pacientes que desejavam continuar a gravidez, sem evidências de TP ou amnionite. O PL variou de 24 horas a 60 dias, com uma média de 12 dias. Não houve correlação entre IG e PL e a sobrevivência perinatal foi de 63%.

Atalay e outros (2014), avaliaram gestantes com RPME entre 24 e 28 semanas de gestação com o objetivo de comparar os fatores de risco e resultados perinatais com o PL. Concluiu-se que IG maiores, gestação gemelar e oligodrâmnia foram associados a um PL encurtado. Além disso, o PL prolongado aumentou significativamente a ocorrência de corioaminionite e descolamento prematuro de placenta, porém, os resultados neonatais adversos não foram afetados.

A avaliação da presença de infecção intra-amniótica é fundamental para a conduta na RPME, uma vez que, após o diagnóstico de infecção, a conduta é resolutive, independentemente da IG. Entretanto, descartar infecção nem sempre é uma tarefa fácil. O diagnóstico de infecção das membranas ovulares se baseia na presença de um critério maior, como temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ou pelo menos 2 dos seguintes sinais: taquicardia materna ($\text{FC} > 100$ bpm), útero irritável (contrações irregulares), secreção purulenta do orifício externo do colo uterino ou leucocitose > 15.000 ou

aumento de 20% dos valores de referência (SIMHAN; CANAVAN, 2005; MAJOR; GARITE, 1997).

O estudo realizado por Chantal e outros (2005) avaliou parâmetros clínicos/laboratoriais de 78 gestantes com RPME e IG antes de 28 semanas. Como avaliação inicial inclui-se temperatura, pulso, contagem de leucócitos e proteína C reativa. Para o diagnóstico de corioamnionite, deve-se seguir pelo menos dois dos seguintes critérios: taquicardia materna acima de 100 bpm, corrimento vaginal alterado, irritabilidade uterina e/ou temperatura axilar acima de 37,2°C.

Carol e outros (1990), realizaram estudo de RPME em que o diagnóstico foi realizado com exame especular estéril para documentar a rotura das membranas e obter culturas cervicais. As pacientes foram monitoradas através de sinais vitais e exames laboratoriais. O diagnóstico presuntivo de corioamnionite foi feito na maioria dos casos pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura > 38,0° C, leucocitose persistente > 15.000 / ml e útero irritável. Não foram realizados toques vaginais.

Gestantes com RPME entre 20 e 27 semanas completas de gestação confirmada foram analisadas por Samir e Salih (1986) com objetivo de avaliar as complicações maternas a partir do acompanhamento clínico e laboratorial e conduta expectante. Todas as gestantes foram mantidas em repouso e sem toques vaginais. O monitoramento clínico/laboratorial foi realizado com os seguintes critérios específicos: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leucocitose $\geq 15000/\text{ml}$, irritabilidade uterina e taquicardia materna ≥ 100 bpm. Tais critérios foram usados para presunção de infecção materna e mudança de conduta.

As complicações maternas incluem evidência clínica de infecção intra-amniótica, que ocorre em 13% a 60% das mulheres com RPME em comparação com 1% das gestações a termo; já endometrite pós-parto ocorre em 2% a 13% das mulheres com RPME ACOG, (1998), ACOG (2007) e Mercer (1992).

Carol e outros (1990), estudaram 70 gestantes com RPME antes de 26 semanas gestacionais com PL variando de 24 a 60 horas. O trabalho foi realizado para avaliar

a morbidade materna com conduta expectante nestes casos. Observou-se que 30 (43%) tinham evidência clínica de corioamnionite, sendo em 16 (53%) pacientes a corioamnionite ocorreu dentro dos primeiros 7 dias após a rotura das membranas, entretanto, após 14 dias de rotura a taxa de corioamnionite foi baixa (6%). Doze pacientes (17%) evoluíram com endometrite pós-parto. Apenas duas pacientes desenvolveram sepse, das quais uma cursou com choque séptico, coagulação intravascular disseminada e síndrome do desconforto respiratório do adulto, necessitando de cuidados intensivos na unidade de terapia intensiva. Esta paciente teve RPME com 24 semanas e um PL de 19 dias. Dentre todas as pacientes, três (4%) tiveram hemorragia pós-parto.

Samir e outros (1986), mostraram resultados maternos e fetais em um estudo de 70 gestações únicas com RPME com IG entre 20 a 27 semanas completas. Dentre as pacientes acompanhadas, 41 (58,6%) desenvolveram corioamnionite com evidência clínica; 9 (13,0%), desenvolveram endometrite pós-parto cesareana. Das quatro pacientes que desenvolveram endometrite após parto vaginal, todas tiveram corioamnionite antes do parto. Além disso, em uma dessas pacientes ocorreu hemorragia pós-parto necessitando de curetagem.

Moretti e outros (1988), realizaram um estudo clínico com 118 gestantes com RPME e IG entre 16 a 26 semanas. A IG média no momento do diagnóstico de RPME foi de 23,1 +/- 2,7 semanas, com mediana de 23,5, e mostraram que 46 (39%) desenvolveram corioamnionite; 8 (6,8%) tiveram descolamento prematuro da placenta e uma morte materna por sepse.

Muris e outros (2006), realizaram um estudo que incluiu 49 pacientes com RPME de 16-23 semanas. Houve 5 casos de descolamento prematuro de placenta (10,2%), Contudo, Holmgren e outros (1997), mencionam que na literatura que 50% dos descolamentos prematuro de placenta ocorre antes de 22 semanas. Das 49 pacientes estudadas, 16 (32,6%) tiveram complicações por corioamnionite. Uma paciente apresentou choque séptico com RPME e IG de 20 semanas.

Stewart e outros (2006), analisaram 78 gestantes com RPME e IG variando de 16,5 a 27,8 semanas com média de 23,3 semanas e mediana de 24 semanas. Dentre as

pacientes acompanhadas, 16 (21%) desenvolveram evidência clínica de corioamnionite. No grupo de mulheres cujas gestações continuaram por mais de 14 dias, 30 (83%) não apresentaram evidência clínica de corioamnionite. Dentre as 13 gestantes (17%) que evoluíram com endometrite pós-parto, 6 (46%), tiveram corioamnionite antes do parto. Não houve casos de sepse ou óbito materno.

Linehan e outros (2016), avaliaram as complicações maternas em 42 gestantes com RPME e IG de 14 a 23 semanas, sendo a média de 18 semanas. Dentre as pacientes acompanhadas, 5 (12%) tiveram corioamnionite clínica, entretanto, 69% demonstraram corioamnionite apenas em estudo histológico da placenta. Houve um caso de sepse (2,4%); retenção placentária (21%; 9/42); sangramento durante gestação (42%;18/42) e hemorragia pós-parto (12% 5/42).

Verma e outros (2006), realizaram uma análise de 66 gestações únicas com RPME entre 18 e 23 semanas gestacionais para avaliar os resultados maternos e fetais. A média do PL total até o parto foi de 62 horas. As complicações maternas foram corioamnionite (N = 19), descolamento prematuro de placenta (n = 3), placenta retida (n = 6) e hemorragia pós-parto (n = 5)

Pierre e outros (2003), analisaram 29 casos de RPME com IG até a 26ª semana para avaliar o prognóstico materno. O PL variou entre um e 100 dias, com média de 21,7 dias. Quatro gestantes tiveram infecção, sendo 2 coriomnionite, 1 endometrite 1 abscesso de parede abdominal. Uma puérpera apresentou hemorragia pós-parto. Não houve óbito materno.

Na RPM, o perfil biofísico fetal reveste-se de importância devido às complicações inerentes a ela, já citadas anteriormente, sendo que a mais importante é a identificação do risco para desenvolver sofrimento fetal (MORAES et al., 2000).

Devido a necessidade de identificação precoce das complicações infecciosas advindas da RPM, é relevante acompanhar a vitalidade fetal por meio da avaliação das variáveis biofísicas. Esta avaliação, além de detectar os fatores de risco para infecção fetal, identifica também os fetos em sofrimento que necessitam antecipação

do parto, bem como aqueles que podem permanecer intra-útero com segurança (MORAES et al., 2000).

Manning e outros (1980), propuseram o uso combinado de cinco variáveis biofísicas fetais como meio mais exato de avaliar a saúde fetal. A ultrassonografia é necessária para registrar a frequência cardíaca fetal, respiração fetal, movimentos fetais, tônus fetal e volume do líquido amniótico (ILA).

Moraes e outros (2000), realizaram um estudo prospectivo com 112 perfis biofísicos fetais em 60 gestantes com RPME e em 52 gestantes sem rotura prematura com IG até 28 semanas. Nas pacientes com RPME, foi observado uma variabilidade na frequência cardíaca fetal maior que 5 bpm em 10% dos registros. Em relação aos movimentos respiratórios fetais, ficou demonstrado, de forma evidente, uma diminuição importante dessa variável. Quanto ao ILA, foi demonstrado bastante diminuído em 45 (75%) gestantes com RPME, caracterizando a oligoidrâmnia. Os casos de corioamnionite (7 casos) e de infecção neonatal (5 casos) foram observados apenas nos casos com oligoidrâmnia ILA abaixo do percentil 5º.

Diante dos dados obtidos da literatura médica acima descritos, pode-se demonstrar a real dimensão do atual problema de saúde pública que representa o acompanhamento de gestações em situações de RPME. O estudo da mortalidade materna e das comorbidades associadas à esta condição é indispensável e permite identificar possíveis agravos ainda evitáveis e buscar soluções melhores quanto à qualidade de saúde e de vida dos sobreviventes.

Nosso trabalho seguiu os preceitos do estudo exploratório, através de uma pesquisa bibliográfica, que estuda a dificuldade de decisão da conduta diante de casos de Rotura Prematura de Membranas Extrema e observa o desfecho materno, considerando prematuridade extrema até 28 semanas.

Em cumprimento ao objetivo de nosso trabalho, fizemos um levantamento bibliográfico com realização das seguintes etapas:

Etapa 1: Fontes

a) Foram utilizados cinco livros da área obstetrícia, em idioma português, disponíveis na biblioteca da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, publicados entre 1994 a 2012.

b) Artigos científicos sobre o assunto em questão foram acessados na base de dados da SCIELO, PUBMED, publicados nos entre 1954 e 2016. Foi utilizado um total de 42 artigos, todos disponibilizados em texto completo.

Etapa 2: Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada a partir de leitura exploratória de todo material previamente selecionado, com atenção para as partes mais relevantes ao trabalho e, por fim, registro das informações extraídas, com descrição de autores, ano, metodologia aplicada, resultados e conclusões.

Etapa 3: Análise e Interpretação dos Resultados

Foi realizada uma leitura analítica que organizou e sintetizou as informações contidas nas fontes, levantando questionamentos no que diz respeito a conduta e o desfecho materno diante rotura prematura de membranas extrema. Para tal, observou-se os seguintes parâmetros:

- Exames laboratoriais maternos,
- Acompanhamento clínico materno – Temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial;
- Exame ultrassonográfico - Perfil biofísico fetal;
- Complicações materna;

Etapa 4: Discussão e conclusão

Dados que emergiram por meio da etapa anterior foram analisados e interpretados a partir do referencial teórico da temática do estudo para elaboração da conclusão da pesquisa.

DISCUSSÃO:

A rotura prematura de membranas extrema (RPME) é uma complicação rara na gestação e tem importante impacto na morbidade e mortalidade materna. Sua ocorrência é responsável, direta ou indiretamente, por grande número de partos prematuros, tornando a gestação uma situação de alto risco materno-fetal.

Nossa pesquisa bibliográfica analisou vários estudos de conduta expectante em RPME e suas repercussões maternas, considerando gestantes com idade gestacional (IG) até 28 semanas previamente híginas sem comorbidades.

Numerosos estudos têm comprovado que a duração do período de latência (PL) é muito variável e inversamente proporcional à IG, entretanto, em rotura RPME, alguns autores como Carol e outros (1990), mostraram pouca ou nenhuma relação cronológica entre esses dois fatores. Contudo, em quase todas as séries de casos e relatos analisados em nossa revisão bibliográfica, o PL ultrapassou 24 horas nessas gestantes, o que não ocorre, geralmente, naquelas a termo. É desiderato dizer que, em relatos de casos mais antigos e, portanto, com maiores limitações de informações e pesquisas sobre RPME, autores como Bengston e outros (1989) e Taylor e outros (1984), observaram PL extremamente prolongados em RPME, média de 18 semanas, obtendo 161 dias e 87 dias, respectivamente.

As opiniões acerca do risco e benefício do PL prolongado mostraram que a maior parte dos estudos evidenciou que os riscos de complicações maternas aumentam quanto maior o tempo do PL, sendo a infecção a morbidade mais prevalente. No entanto, para alguns autores, o maior tempo de PL é benéfico, já que o líquido amniótico exerce certa atividade protetora contra infecção, uma vez que contém substâncias com atividades bacteriostática e bactericida, devido à presença de substâncias como lisozima, peroxidase, transferrina, 5-6-imunoglobulina e zinco (GALASK; SNYDER, 1968; THADEPALLI; BACH; DAVIDSON, 1978). Ressalta-se ainda que essa atividade protetora decresce quando realizados sucessivos toques vaginais e a prática repetida de amnioscopia (MILLER et al., 1976). Em RMPE os riscos são significativamente maiores, uma vez que a atividade antimicrobiana do líquido amniótico é menos eficiente.

O acompanhamento clínico e laboratorial materno é de extrema importância em RPME, uma vez que a infecção durante PL constitui-se o fator de risco mais relevante para as complicações maternas e, portanto, alterações nesses exames pioram o prognóstico materno-fetal e modificam a conduta. A grande maioria dos estudos, ponderou temperatura axilar maior que 38°C; frequência cardíaca materna maior que 100 bpm; irritabilidade uterina e corrimento vaginal alterado, como critérios clínicos indicativos de infecção; assim como, a persistência de leucocitose maior que 15.000/ml e ultrassonografia transvaginal com doppler (USG) com alteração da vitalidade fetal. É válido comentar que tais intercorrências foram mais prevalentes em PL prolongados na maior parte dos resultados demonstrados.

As complicações maternas em RPME são muito comuns, sendo a evidência clínica de infecção intra-amniótica ocorre em 13% a 60% das mulheres com RPME em comparação com 1% das gestações a termo de acordo com casos analisados por Mercer (1992), ACOG, (1998), ACOG (2007).

Dentre todas as complicações observadas nas séries de casos e relatos de casos em nossa análise bibliográfica, a corioamnionite foi a mais prevalente em RPME, estando presente em 50% das gestantes acompanhadas, principalmente nos primeiros dias após a rotura das membranas. Sua principal fisiopatologia é ascensão de grande quantidade de bactérias da região perineal que inicialmente comprometem as bordas das membranas rotas, levando ao aparecimento de corioamnionite localizada, e estendendo o processo inflamatório para outros tecidos da placenta e do cordão umbilical, podendo acometer anexos e, em casos mais grave, evoluindo para sepse (PIATO, 2009).

Outras entidades muito citadas na literatura de significativa relevância clínica e estatística foram a endometrite pós-parto, chegando a 20% gestantes e a 46% quando há presença de corioamnionite durante a gestação, e descolamento prematuro de placenta, que por alguns estudos foi descrito até 42% dos casos. Outras complicações em menor prevalência, mas demonstradas por grande parte dos autores como a hemorragia pós-parto, retenção placentária, sepse e choque séptico.

Consideramos muito importante destacar o baixo número de óbito materno, tanto nos relatos de caso como nas séries de casos apresentadas em nossa revisão, mesmo na presença de complicações extremamente graves. É profícuo destacar que, em diferentes estudos, principalmente os mais atuais, o fator mais importante para o baixo índice de óbito materno são os avanços na terapêutica, apesar de muito controversos, e o acompanhamento das gestantes com RPME em regime hospitalar.

Devido a necessidade de identificação precoce das complicações infecciosas advindas da RPME, é de grande relevância acompanhar a vitalidade fetal por meio da avaliação do perfil biofísico através da USG, uma vez que, alterações dessas variáveis pioram o prognóstico fetal e impõe mudança na conduta expectante.

As variáveis biofísicas para acompanhamento da vitalidade fetal citadas em nossa revisão da literatura foram a frequência cardíaca fetal, movimentos respiratórios fetais, movimentos fetais, tônus fetal e volume do líquido amniótico (ILA).

Diante de todos os dados considerados, verificamos que a frequência cardíaca fetal e os movimentos respiratórios fetais foram as que mais se modificaram, com diminuição das mesmas, de forma mais evidente nas gestações com RPME do que naquelas com RPM e IG acima de 28 semanas (MORAES et al., 2000). Como se pode esperar, o volume do líquido amniótico (ILA) foi demonstrado pronunciadamente diminuído em 75% das gestantes acompanhadas nos estudos caracterizando oligodrâmnia. É importante ressaltar que o número de infecções maternas, como corioamnionite, foram maiores em gestantes com ILA abaixo do percentil 5º.

Infelizmente, há poucos estudos clínicos que nos dão evidências científicas precisas nas alterações na USG que comprometem a vitalidade fetal em RPME. Tivemos grande dificuldade para encontrar informações sobre o assunto, dentro da faixa de IG pautada em nossos objetivos, e apresentar dados clínicos e estatísticos expressivos. Contudo, as informações coletadas sobre alterações na USG em RPME foram de extrema valia para maior compreensão e presunção de diagnóstico de complicações e nos atentam para a necessidade de mais pesquisas científicas

neste âmbito, já que os fatores de risco para alterações maternas, além do péssimo prognóstico fetal, é extremamente alto.

Os resultados obtidos em nosso estudo fornecem informações sobre os possíveis riscos e benefícios da conduta expectante na RPME, evidenciando que o desfecho materno e neonatal nessas pacientes não é tão sombrio como descrito no passado, apesar da alta possibilidade de mau prognóstico. Foi demonstrado, portanto, que com os avanços tecnológicos e terapêuticos, tornou-se possível melhor acompanhamento das gestantes com RPME quanto à possibilidade de ser realizada uma conduta expectante com desfechos favoráveis.

Não existe um consenso para definição da conduta que deve ser instituída em casos de RPME, portanto, é fundamental que o tratamento seja instituído para cada gestante, de modo individual, dependendo das intercorrências maternas e fetais.

1. AARON BC, JULIAN NR, ERROL RN. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. VOL. 1 NO. 1 2008 Reviews in Obstetrics Gynecology.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *ObstetGynecol*, 2007. v.109. p. 1007-1019.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature Rupture of Membranes. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1998. ACOG Practice Bulletin No. 1.
4. ANDREUCCI, D. Contribuição para o estudo do ácido ascórbico na gestação. *Mat. E Inf.*, 1954. p. 13-39.
5. ARTAL, R. et al. Thermochemical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes: methods and preliminary results. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976. p. 125-655.
6. ATALAY E. et al. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* DOI 10.1007/s00404-014-3227-3
7. BENIRSCHKE, K.; KAUFMANN, P. Pathology of the Human Placenta. 4th ed. New York: Springer, 2000.
8. BOURNE G.L. The human Amnion and Chorion. Chicago: Year Book, 1962.
9. CAMANO, L.; MESQUITA, M.R.S.; NARDOZZA, L.M.M. Descolamento prerematurado da placenta. *Obstetrícia*. 1ª ed. Barueri: Manole, 2011. cap. 68, p. 899-910.
10. CAROL, A.M. et al. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J ObstetGynecol*. 1990. v.163. p. 44-883.
11. CASEY M.L.; MACDONALD, P.C. The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: Modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod*, 1996. cap.11. p. 2-62.
12. CHANTAL J.M.S. et al. Preterm prelabour rupture of the membranes before 28 weeks: Better than feared outcome of expectant management in Africa. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 126 (2005) 186–192.
13. ELLIOT C.L. et al. Nuclear factor kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod*, 2011. p. 7-787.
14. GALASK, R.P.; SNYDER, I.S. Bacterial inhibition by amniotic fluid. *Am J ObstetGynecol*, 1968. p. 102-949.
15. GARCIA-VELASCO J.A.; ARICI, A. Chemokines and human reproduction. *FertilSteril*, 1999. p. 71-983.
16. GIBBS R.S.; SWEET R.L. Clinical disorders. In: CRUICKSHANK R.K., RESNIK, R. (Eds). *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1989.
17. JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J. Tecido conjuntivo. In: Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1995; 8ª ed: 69-93.
18. KEIRSE JNM. et al. Prelabour rupture of the membranes preterm. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: University Press, 1989. p. 666-93
19. LEBHERZ, T.B.; BOYCE C.R.; HUSTON, J.W. Premature rupture of the membranes. *Am J ObstetGynecol*, 1961. p. 81-658.

20. LINEHAN, A.L. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC. Pregnancy and Childbirth*, 2016. p. 16-25.
21. MAJOR CA, GARITE TJ. Preterm premature rupture of membranes. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF, editores. *Preterm labor*. New York, Churchill Livingstone, 1997. p. 153-64
22. MANNING, F.A. et al. Antepartum fetal evaluation: Development of fetal biophysical profile. *Am J ObstetGynecol*, 1980. p. 136-787.
23. MEHATS C. et al. Biochimie de la rupture des membranes foetales. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011; 39 : 365-369.
24. MEINERT, M.; MALMSTRÖM, E., TUFVESSOM, E. Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta*, 2007. p. 28-482.
25. MEUDT, R.A.; HAWRIENKO, T.K. Beitragzum Problem des Blasensprung. *Gynecologia*, 1996. p. 161-473.
26. MILLER, J.; MICHAEL, J.; BERCOVICI, B. et al. Studies of the antimicrobial activity of amniotic fluid. *Am J Obstet. Gynecol.*, 1976. p. 123-212.
27. MINKOFF, H. et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984. p. 150-965.
28. MORALES, W. J.; Lim, D. Reduction of group B Streptococcal maternal and neonatal infections in preterm pregnancies whit premature rupture of membranes throug a rapid identification test. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987. p. 13-157.
29. MORAES V.A.; KULAY, L.J.; BERTINI, A.M. Fetal Biophysical Profile in Premature Rupture of the Membranes. *RGBO*, 2000. v.22 (4). p. 201-208
30. MORETTI, M. et al. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol.*, 1988. v.159 (2):390-6.
31. MURIS, C. et al.. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, France, 131 (2007) p. 163–168, 2006.
32. NELSON LH, ANDERSON FL, O'SHEA TM. Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 350-8.
33. NEME, B. *Placenta Humana*. *Obstetrícia Básica*. São Paulo: SAVIER, 1994. cap. 3, p. 11-19.
34. NEME, B. *Placenta Humana*. *Obstetrícia Básica*. São Paulo: SAVIER, 1994. cap. 65, p. 406-410.
35. PATRÍCIA SG, MARIA BETHÂNIA CC, LUCIANE MARIA OB, *Ruptura Prematura de Membranas: Fisiopatologia, Diagnóstico e Conduta*, Femina 2006
36. PIATO, S. *Ruptura prematura de membranas ovulares. Complicações em obstetrícia*. 1ª ed. Barueri: Manole, 2009. cap. 10, p. 203-213.
37. PIERRE AMM, BASTOS GZG, ORQUENDO R ET AL. Repercussões maternas e perinatais da ruptura prematura de membranas até a 26ª semana gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25: 109-14.

38. REGAN, J. A. et al. Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B Streptococcal colonization of mothers. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981. p. 141-184.
 39. ROMERO, R. et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *AM. J. Obstet. Gynecol.*, 1988. p. 159-661.
 40. ROWE, T., et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. p. 176-915.
 41. SAMIR NB; SALIH Y. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:471-9
 42. SCHUBERTZ, M.Z. Estudo sobre contaminação do líquido amniótico em parturientes com membranas ovulares rotas precocemente. *Ginecol. Obstet. Bras.*, 1981. p. 4-153.
 43. STEWART, C.J.M. et al. Preterm prelabour rupture of the membranes before 28 weeks: Better than feared outcome of expectant management in Africa. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006. v.126. p.186–192.
 44. SIMHAN HN, CANAVAN TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112: 32-7.
 45. TAYLOR JO, GARITE TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984;64:615.
 46. THADEPALLI, H.; BACH V.T.; DAVIDSON, E.Z. Antimicrobial effect of amniotic fluid. *Obstet. Gynecol.*, 1978. p. 102-949.
 47. VADILLO-ORTEGA, F. et al. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet. Gynecol*, 1990. p. 75:84.
 48. VERMA, U. et al. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation — Maternal and neonatal outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006. v.119. p. 124-128.
 49. WIDEMAN, G. L. et al. Ascorbic acid deficiency and premature rupture of fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1964. p. 88-592.
-
-