



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS E NEONATAIS DE
GESTAÇÕES ACOMETIDAS POR RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS OVULARES ANTES DA VIABILIDADE**

Juliana Silva Esteves

**Rio de Janeiro
Dezembro de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**RESULTADOS ADVERSOS MATERNS E NEONATAIS DE
GESTAÇÕES ACOMETIDAS POR RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS OVULARES ANTES DA VIABILIDADE**

Juliana Silva Esteves

Tese apresentado à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Saint Clair S. Gomes Junior.

Co-orientador: Paulo Roberto Nassar de Carvalho.

**Rio de Janeiro
Dezembro de 2018**

Esteves, Juliana .

RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS E NEONATAIS DE GESTAÇÕES
ACOMETIDAS POR RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES
ANTES DA VIABILIDADE / Juliana Esteves. - Rio de Janeiro, 2018.
70 f.

Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018.

Orientador: Saint Clair Gomes Junior.

Co-orientador: Paulo Roberto Nassar .

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Ruptura prematura de membrana pré-termo. 2. Vitalidade fetal. 3.
Materna. 4. Neonatal. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos filhos Maya e Joaquim, aos meus pais, David e Solange, ao meu irmão e amigo Bruno que orientam e norteiam minha vida sempre, cada um a seu modo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Saint Clair, pelos auxílios e disponibilidade

Ao meu co-orientador Paulo Nassar, por todos os caminhos apresentados e guiados.

Aos colegas do setor de medicina fetal do Instituto Fernandes Figueira e da Clínica Perinatal Laranjeiras, pelas contribuições e descontrações durante essa jornada.

Ao amigo Eduardo por fornecer clareza nos momentos mais oportunos.

Aos meus filhos pela paciência e compreensão da ausência.

RESUMO

Objetivo: avaliar os resultados adversos neonatais e maternos após a conduta expectante na ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) entre 18 e 26 semanas e identificar fatores prognósticos para os desfechos neonatais.

Métodos: estudo retrospectivo que analisou todas as gestantes com diagnóstico de RPMO entre 18^{0/7} e 26^{0/7} semanas admitidas em dois centros terciários de 2005 a 2016. Os resultados adversos neonatais (mortalidade ou desenvolvimento de pelo menos uma morbidade grave) e maternos foram analisados e comparados entre 4 grupos conforme a idade gestacional em que a PROM ocorreu: (a) 18^{0/7} e 20^{0/7} semanas, (b) 20^{1/7} e 22^{0/7} semanas, (c) 22^{1/7} e 24^{0/7} semanas e (d) 24^{0/1} e 26^{0/7} semanas. Foi realizada uma análise multivariada para identificar os fatores preditores independentes para os desfechos adversos neonatais, e calculou-se a área sob as curvas ROC (receiver operating characteristics curves) para peso e idade gestacional ao nascer.

Resultados: foram identificadas 101 mulheres com RPMO neste período, 4 foram excluídas, sendo 02 por diagnóstico de malformação fetal e 02 por apresentar gestação múltipla. Dentre as 97 pacientes recentes, 30 (30,9%) evoluíram para aborto espontâneo ou para natimorto, 67 (69,1%) deram à luz a recém-nascidos vivos (RN), 45 destes receberam alta hospitalar (46,3%). Desfechos adversos neonatais graves foram observados em 53 (54,6%) RN, sendo 22 óbitos (22,6%). A mediana dos períodos de latência foi de 7 dias, com 36 (37,1%) gestantes evoluindo para parto em 2 a 14 dias. Dentro das 29 pacientes com RPMO entre 24^{1/7} – 26^{0/7} semanas, apenas 13 (44,8%) tiveram o parto entre 2 e 14 dias. A análise multivariada demonstrou que o único preditor independente para desfecho neonatal adverso foi o peso ao nascer. As principais complicações maternas foram corioamnionite (38/97) e retenção placentária (26/97). Não houve diferença entre os 4 grupos para as complicações infecciosas e houve uma diminuição significativa na frequência de retenção placentária e necessidade de curetagem com a evolução do tempo gestacional. **Conclusão:** diagnóstico de RPMO entre 18^{0/7} e 26^{0/7} semanas foi associado a elevada morbidade materna e neonatal. A mortalidade neonatal também foi alta, e o único fator prognóstico identificado foi o peso ao nascimento.

Palavras-chave: Ruptura prematura de membrana pré-termo, viabilidade fetal, materna, neonatal.

ABSTRACT

Objective: to assess neonatal and maternal adverse outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks and to identify maternal morbidity and prognostic factors for neonatal outcomes.

Methods: retrospective data were collected from all pregnant women who presented PPRM between 18⁺⁰ – 26⁺⁰ weeks admitted into two tertiary center in Brazil from 2005–2016. The neonatal adverse outcomes (mortality or the development of a severe morbidity) and maternal adverse outcome were analyzed and compared among 4 groups (18^{0/7}-20^{0/7} weeks, 20⁺¹– 22^{0/7} weeks, 22⁺¹– 24^{0/7} weeks and 24⁺¹– 26^{0/7} weeks). A multiple logistic regression was performed for each predictor of neonatal adverse outcomes, and the area under the receiver operating characteristics curves for birth weight and gestational age at birth were calculated.

Results: We identified 101 pregnant women with PPRM during the study period, 4 were excluded, 02 for fetal anomaly and 02 for twin pregnancy. Among 97 eligible women, 30 (30.9%) evolved to miscarriage or stillbirth, 67 (69.1%) to livebirth, and 45 newborns survived to discharge (46,3%). Severe adverse neonatal outcome occurred in 53 cases (54,6%), 22 (22.6%) deaths. The median of latency period was 7 days, with 36 (37.1%) patients ended the pregnancy up 2 to 14 days. Among 29 patients with PPRM at 24⁺¹– 26^{0/7} weeks, only 13 (44.8%) had the delivery between 2 and 14 days. Multivariate analysis demonstrated that the only independent predictor for severe adverse neonatal outcome was birthweight. The main maternal morbidities were chorioamnionitis (38/97) and placental retention (26/97). There was no difference between the 4 groups for infectious complications and there was a significant decrease in the frequency of placental retention and the need for winter curettage with the evolution of pregnancy.

Conclusion: PPRM between 18⁺⁰ and 26⁺⁰ weeks was associated with high maternal and neonatal morbidity. The neonatal mortality was also high, and the only significant independent predictor of severe adverse neonatal outcomes founded was birthweight.

Key words: Preterm Premature rupture of membranes, perinatal outcomes, maternal, neonatal.

SIGLÁRIO

ACOG - America College of Obstetricians and Gynecologists.

AIG - Adequado para idade gestacional.

BDP – Broncodisplasia pulmonar.

CIUR - Crescimento intra-uterino restrito.

DPP – Descolamento prematuro de placenta.

GIG - Grande para idade gestacional.

HIC – Hemorragia intracraniana.

IG – Idade gestacional.

IV – Intravenosa.

NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Human Development.

PIG - Pequeno para idade gestacional.

RN – Recém-nascido.

ROP – Retinopatia da prematuridade.

RPMO - Ruptura prematura de membranas ovulares.

SFFM - Society for Maternal-Fetal Medicine.

TIMP – Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase.

UTI – Unidade de terapia intensiva.

WC – Wintercuretagem.

SUMÁRIO

Dedicatória	iv
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Siglário.....	viii
1- Introdução	10
2 – Referencial teórico	12
2.1 - Período de latência	13
2.2 - Uso de antibióticos	15
2.3 – Resultados maternos e perinatais	17
3 - Justificativa	23
4 - Objetivos	25
4.1 - Objetivo principal	25
4.2 - Objetivos secundários	25
5 - Métodos	26
5.1 - População estudada	26
5.2 – Metodologia	26
6 – Artigos publicados e submetidos à publicação	32
7 – Conclusão	60
8 – Referências Bibliográficas	62
Anexo I	70

1. INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida como todo nascimento que ocorre antes de 37 semanas completas de idade gestacional, apresenta uma estimativa mundial de 10,6% (variação de 9-12%) dos nascidos vivos e é a principal causa de mortalidade neonatal e a segunda causa de mortalidade infantil abaixo de 5 anos de idade^{1,2}. Neonatos nascidos neste período apresentam maior risco de desenvolver complicações a curto-prazo atribuídas à imaturidade de múltiplos órgãos, tais como, atraso no neurodesenvolvimento, paralisia cerebral e perdas auditivas ou visuais^{2,3}.

De acordo com o inquérito Nascer no Brasil publicado em 2014 a taxa nacional de nascidos vivos prematuros é de 11,5% e a taxa de óbito neonatal é de 11,1 óbitos por 1000 nascidos vivos. A prematuridade é responsável por 1/3 desses óbitos e ocupa o primeiro lugar como causa de mortalidade neonatal sendo a prematuridade extrema (abaixo de 32 semanas) e muito baixo peso ao nascer (abaixo de 1500g) responsáveis por 60,2% e 59,6% dos óbitos, respectivamente⁴.

O índice de prematuridade vem crescendo nos últimos anos, acompanhado do nascimento de neonatos com idades gestacionais cada vez mais precoces e conseqüentemente com pesos menores. Fatores éticos e sócio-econômicos são envolvidos com mais frequência o que torna o tema um dos maiores desafios da obstetrícia moderna^{2,3,5,6}.

Frente a este evento, em 2014 a Society for Maternal-Fetal Medicine (SFFM) e a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Human Development (NICHD) definiram como nascimento pré-viável aquele que ocorre

entre 20^{0/7} e 25^{6/7} semanas de gestação⁷. Por conseguinte, a identificação e ação médica em fatores geradores de prematuridade se faz oportuna com o objetivo de minimizar os danos por ela gerados.

A RPMO pré-termo, definida como ruptura de membrana ovular antes do início do trabalho de parto e que ocorre antes de 37 semanas, responde por aproximadamente 3% das gestações, e por 1/3 dos casos de prematuridade^{2,3,6}.

A RPMO pré-viável que abrange, portanto, as gestações cuja RPMO ocorreu em idade inferior a 26 semanas, acomete 0,6-0,7% das gestações. Apesar de ser considerado um evento pouco frequente, a RPMO abaixo de 26 semanas implica em elevados índices de perdas gestacionais, morbimortalidade neonatal e morbidade materna⁸⁻¹¹.

As taxas de desfecho adverso materno, neonatal e perinatal variam conforme as instituições, mas de acordo com a literatura internacional tendem a ser elevadas e influenciadas por fatores como a Idade gestacional da ruptura, o período de latência e conseqüentemente a idade gestacional do nascimento^{4,8,12}.

O primeiro trabalho de nossa linha de pesquisa, que englobou gestantes com RPMO pré-viável entre 18 e 26 semanas completas, identificou uma taxa de mortalidade de 54%, com uma morbimortalidade de 91,8%, e a presença de ao menos uma das morbidades importantes citadas acima em 82,1% dos neonatos que receberam alta da UTI¹³.

No entanto, permanece um desafio científico e clínico identificar dados que norteiem o manejo das gestações acometidas por RPMO pré-viável e seus resultados pós-natais.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A ocorrência da ruptura de membrana antes do termo foi identificada como sendo uma resposta à aceleração do processo de enfraquecimento da membrana. Tal processo consiste no aumento da ação das citocinas locais, desbalanceamento entre a metaloproteinase de matriz e seu inibidor TIMP, aumento da ação das colagenases e proteinases, que por sua vez, pode ou não estar associado ao estímulo exercido pela contração uterina ¹⁴.

Algumas intercorrências enfrentadas durante a gravidez como infecção urogenital, polidramnia (aumento do líquido amniótico), infecções vaginais, corioamnionite, sangramento de segundo e terceiro trimestre, conização e cerclagem cervical, são considerados fatores de risco para o evento. Estas condições são capazes de aumentar o processo inflamatório na membrana amniótica, tanto através da exposição da membrana a fatores irritativos como o sangue, quanto da ascensão de germes patogênicos como na infecção urinária, o que propicia um ambiente pró-inflamatório favorável à ruptura. Fato que comprova a dificuldade de identificar uma causa isolada para a RPMO dando um caráter multifatorial a sua etiopatogenia^{9,14,15}.

A exposição de uma gestante a RPMO pré-termo, a expõe ao risco imediato de trabalho de parto prematuro, corioamnionite, DPP e prolapso de cordão necessitando, em situações específicas, de parto de urgência. Em paralelo, a ocorrência deste evento antes da 26ª semana associa ao quadro a prematuridade extrema que resulta em morbidades neonatais como a Hemorragia intracraniana (HIC), Retinopatia da prematuridade (ROP), Broncodisplasia pulmonar (BDP) e morte^{6,7,10}.

Dentro deste contexto e levando em consideração o aspecto multifatorial da RPMO é criada uma balança que envolve risco materno x desfecho neonatal, momento da ruptura x momento do parto.

A dificuldade em prever o desfecho dos casos acometidos por RPMO pré-viável representa o dilema na condução e aconselhamento destes casos. Os resultados perinatais apresentam resultados variados pelo mundo, porém, sempre reservados¹¹.

No entanto, a proporção de condutas expectantes vem aumentando consideravelmente, principalmente em países como o Brasil, onde a interrupção da gestação é proibida, o que permite a identificação de casos sem complicações e com bom desfecho neonatal.

A tentativa de alargar com segurança o período de tempo entre a RPMO e o nascimento, visa permitir que o parto ocorra em uma idade gestacional mais avançada e com conseqüente aumento de peso fetal, buscando melhores resultados neonatais¹¹⁻¹³.

Dessa forma, o tempo e modo de conduzir o período entre a RPMO e o parto, associados aos resultados maternos e neonatais esperados compõem a base do manejo conservador para as gestações acometidas por amniorrexe antes da 26ª semana.

2.1 Período de latência:

Por definição, período de latência é o intervalo de tempo que existe entre o momento da RPMO e o nascimento. Por ser um período onde a barreira de proteção fetal foi quebrada e houve a perda contínua do líquido amniótico, pode

estar associado a maior exposição fetal aos processos infecciosos e ao risco de compressão de cordão umbilical decorrente da oligodramnia comumente encontrada³.

No entanto, sabe-se que se tratando do tema em discussão o nascimento do RN logo após ocorrer a ruptura acarreta em elevado risco de morbimortalidade neonatal. Sendo assim, a extensão do período de latência com consequente prorrogação do parto visa minimizar a gravidade da prematuridade que envolve esses casos^{8,9}.

Uma revisão sistemática de 1996 com 12 estudos realizada por Schucklet e Merce¹⁶ mostrou que o tempo médio de latência nestes casos varia de 10,6 a 21,5 dias, com 57% das pacientes dando à luz em uma semana e 22% mais tardiamente. O tempo de latência pareceu ser mais prolongado nesse grupo do que em gestações com IG mais avançada¹⁶.

Com o passar dos anos, as evidências científicas ao redor do benefício no prolongamento do período de latência para esses casos em especial, tornaram-se mais claras. Em 2012 no Brasil, um estudo abrangendo 31 pacientes com RPMO com menos de 24 semanas encontrou um período de latência que variou de 1 a 137 dias com média de 35 dias¹⁷. Nossa análise de 61 gestantes publicada em 2015 evidenciou que 75,4% das gestantes com RPMO pré-viável iniciariam o trabalho de parto em até 18 dias, com uma variação de 1 a 77 dias após a ruptura¹⁸.

Em uma revisão sistemática mais recente, que incluiu estudos realizados entre 2009 e 2015, o tempo médio do período de latência variou de 20 a 43 dias com menos de 50% dos partos acontecendo antes da primeira semana após a RPMO, exibindo o aumento encontrado no período de latência quando

comparado aos estudos mais antigos. Além disso, esta revisão também evidenciou maiores períodos de latências em idades gestacionais mais precoces¹¹.

Independente das médias encontradas nos diferentes estudos, o período de latência permite que o parto ocorra em uma idade gestacional mais avançada e, portanto, com maior peso ao nascer e conseqüente aumento na chance de sobrevivência deste recém-nascido.

Torna-se, portanto, cada vez mais clara a importância de prolongar de forma segura esse período na tentativa de diminuir ou amenizar os danos causados pela RPMO pré-viável.

2.2 Uso de antibióticos:

Baseando-se na importância de prorrogar o nascimento nos casos de RPMO pré-viável, através do aumento do período de latência de forma segura, o equilíbrio entre os sinais de infecção materno fetal e a exposição aos riscos de uma prematuridade extrema deve ser sempre avaliado nesses casos.

Visando a diminuição do impacto causado pela extensão do tempo de latência, um trabalho realizado por Minge e colaboradores comparou os resultados maternos e neonatais do período de 1989-1991 com o período de 1997-1999 e concluiu que o uso profilático antenatal de antibióticos prolongou o período de latência, e o uso de corticosteróides e antibióticos estiveram associados à diminuição significativa dos dias de ventilação artificial sem elevação da morbidade infecciosa para gestantes e neonatos¹⁹.

Corroborando com essa conduta, uma importante revisão sistemática publicada na Cochrane em 2013, englobou 22 estudos randomizados sobre antibioticoterapia em RPMO com o total de 6872 pacientes e concluiu que o uso de antibióticos estava associado a uma redução estatisticamente significativa de corioamnionite e endometrite, redução dos partos que ocorreram em até 48 horas e 07 dias após o evento. Foi possível ainda, identificar uma redução significativa dos seguintes eventos perinatais: infecção neonatal, oxigênio terapia e alteração cerebral à ultrassonografia na alta do RN sem, no entanto, influenciar nos casos de enterocolite, taxa de sobrevivência e números de natimortos²⁰.

Nessa mesma revisão, tentou-se avaliar de forma eficaz a uniformização da antibioticoterapia testando-se alguns esquemas e vias de administração como por exemplo: eritromicina, ampicilina, amoxicilina e amoxicilina com clavulanato. Este último apresentou significativa associação com o aumento no número de casos de enterocolite necrozante, tendo sido seu uso interrompido. A partir desta análise, preconizou-se o uso de antibiótico terapia venosa por 48 horas com ampicilina e eritromicina seguido de mais cinco dias de esquema oral com amoxicilina e eritromicina como o esquema com melhor resposta e menor dano materno e neonatal²⁰.

Mercer¹⁵ em 2012 publicou uma revisão sistemática que envolveu estudos sobre o uso de antibioticoprofilaxia nas gestações acometidas por RPMO pré-termo. Em sua análise, concluiu que o uso de um esquema antibiótico nesses casos deve ser restrito às situações onde o prolongamento da gestação represente redução das morbidades neonatais, e ainda, quando o risco de morte

neonatal é maior do que o risco de óbito fetal em 1 – 2 % na conduta conservadora.

Romero e colaboradores²¹ em 2016 defenderam a mudança do esquema antibiótico e de seu tempo de duração para ceftriaxone venoso, claritromicina oral e metronidazol IV a serem administrados até o parto, com excessão do metronidazol que foi administrado por no máximo até 4 semanas. Segundo esse estudo houve aumento no período de latência, redução na incidência de coriomamnionite histopatológica e melhora nos resultados relacionados a HIC e paralisia cerebral.

No entanto, no seu mais recente *guideline* o ACOG preconiza que a realização de um esquema antibiótico deve ser considerada a partir da 20ª semana de gestação, e ser composto por antibióticos de amplo espectro (ampicilina, eritromicina e amoxicilina) iniciado na forma venosa por 48 horas com manutenção oral por mais cinco dias. O ACOG destaca ainda a importância da profilaxia para GBS nos casos com culturas positivas ou quando ainda não se tem esse resultado⁹.

2.3 Resultados Maternos e perinatais:

O parto prematuro é o responsável direto por 35% dos 3,1 milhões dos óbitos neonatais/ano, e a segunda causa de morte a cada 5 óbitos depois da pneumonia.²²

As sequelas relacionadas à prematuridade envolvem complicações imediatas, em especial a mortalidade, e significativa morbidade. Segundo o Institute of Child Health and Human Development, em 2001, o parto prematuro

superou as malformações congênitas como principal causa de mortalidade neonatal, além de responder por 1 a cada 5 crianças com retardo mental, 1 a cada 3 com alteração visual e por quase 50% dos casos de paralisia cerebral²³.

Em 2010, aproximadamente 15 milhões de recém-nascidos nasceram antes do termo e mais de 1 milhão morreram decorrentes de complicações relacionadas a prematuridade no primeiro mês de vida.² No Brasil, de acordo com o DATASUS, em 2016 ocorreram 317.657 nascimentos de fetos vivos prematuros, com uma taxa de prematuridade de 11% mantendo-se elevada, onde 15458 nascimentos ocorreram antes de 27 semanas.²⁴

Quando o parto prematuro acontece em idades mais precoces, incluindo os nascimentos próximos ao limiar da viabilidade, tanto a família quanto a equipe médica encontram um desafio complexo que envolve questões éticas e lacunas do conhecimento, para todos os profissionais envolvidos, em especial para os obstetras e neonatologistas^{7,25}.

Além da mortalidade, a presença das morbidades maiores causa grande impacto na qualidade da sobrevivência dessas crianças. Tais morbidades aparecem ainda no período de internação em unidade intensiva e causam grande limitação no desenvolvimento infantil. Dentro deste grupo, destacam-se a ROP (estágios 3 e 4), HIC (grau 3 e 4), leucomalácia e displasia broncopulmonar, morbidades que se tornam mais prevalentes quanto maior for a prematuridade^{25,26}.

Uma coorte englobando 179 neonatos nascidos entre 22 e 25 semanas de IG observou que 34,6% dos recém-nascidos sobreviveram, sendo 12,3% sem sequelas, e 22,3% com ao menos uma morbidade maior. Dentro deste grupo, a BDP correspondeu a 40,3% dos casos, a HIC por 19,3%, a ROP por 12,9% e a leucomalácia por 1,6%²⁵.

Um estudo de *follow up* na Inglaterra publicado em 2012 envolveu crianças nascidas entre 22 e 26 semanas e encontrou uma redução dos índices de sequelas graves (paralisia cerebral, surdez e déficit grave de aprendizado) aos 30 meses de idade. Tais sequelas ocorreram de modo inversamente proporcional ao aumento da idade gestacional no momento do parto: 45% nas que nasceram entre 22-23 semanas, 30% nas que nasceram com 24 semanas, 25% e 20% nas que nasceram com 25 e 26 semanas, respectivamente²⁶.

Da mesma forma em 2013 foi descrito uma queda progressiva do dano neurológico em crianças de 4 a 8 anos de idade, associado a cada semana ganha na idade gestacional do nascimento: 43% no nascimento com 22 semanas, 40% no nascimento com 23 semanas, 28% no nascimento com 24 semanas e 24% no nascimento com 25 semanas²⁷. Em 2018, Sim e colaboradores²⁸ encontraram uma taxa de sobrevivência de 33,8% dos 130 casos de RPMO abaixo de 24 semanas, com 84,4% dos recém-nascidos vivos apresentando BDP e 12 casos de hipoplasia pulmonar documentada.

Dentro deste panorama, entende-se que a presença da RPMO pré-viável contribui, significativamente, para a possibilidade de um nascimento próximo ao limite inferior da viabilidade fetal, corroborando os altos índices de mortalidade e morbidade neonatais²⁴.

Alguns fatores contribuem para a gravidade do quadro perinatal após a RPMO. No momento da ruptura da membrana ocorre a perda da função primária de proteção da membrana, o que permite tanto a ação de germes patogênicos, quanto o prejuízo mecânico e funcional da oligodramnia (diminuição do líquido amniótico). Esta por sua vez, está associada a um menor período de latência e juntamente com a IG no momento da RPMO, são os maiores preditores

independentes para ocorrência de hipoplasia pulmonar, uma complicação que eleva o risco perinatal de mortalidade para 80%^{11,24,29}.

A incidência de corioamnionite varia entre 26-50% dos partos decorrentes de RPMO pré-viável, e permanece entre esses valores até os estudos mais recentes, os quais também foram capazes de demonstrar sua associação a piora do desfecho perinatal, com aumento do óbito intrauterino e da taxa de cesariana^{10,11,31,32}.

Outras complicações maternas como retenção placentária e necessidade de WC foram associadas a idade gestacional de ruptura mais precoces, principalmente abaixo de 20 semanas^{10,29}. De acordo com uma recente publicação de 2017, 1 a cada 7 mulheres com RPMO pré-viável apresenta alguma complicação materna (sepse, corioamnionite ou retenção placentária), no entanto, este risco não aumenta com a conduta conservadora¹⁰.

Down e Permezel³³ analisaram 71 grávidas em que a RPMO ocorreu antes de 26 semanas, com idade gestacional média de 23 semanas e evidenciaram, semelhante e elevada taxa de mortalidade perinatal (66,2%). Entre os sobreviventes, as principais complicações foram icterícia, doença da membrana hialina, infecção, displasia broncopulmonar, ducto arterioso patente, anemia, apnéia, contratatura por oligodramnia e enterocolite necrozante. A incidência de corioamnionite foi de 39,4% com uma taxa de morbidade materna global de 53%, porém sem seqüelas posteriores.

Mercer³⁴ também verificou, em grávidas com RPMO antes de 26 semanas, além das repercussões neonatais, significativa morbidade materna após conduta conservadora, tendo observado, freqüentemente, corioamnionite (42%) e endometrite (14%).

Rib e colaboradores³⁵ analisaram 41 grávidas com idade gestacional entre 19,5 e 26 semanas no momento da ruptura das membranas, submetidas a tratamento conservador. Observaram taxa de sobrevivência perinatal de 47% e alta incidência de cesariana (31,7%), justificada pela prematuridade. Segundo eles, a taxa de sobrevivência elevou-se com o aumento do peso ao nascer, alcançando 75% em pacientes com mais de 24 semanas ou recém-nascidos pesando mais que 500 g. Nenhum óbito materno foi registrado.

No Brasil, um estudo retrospectivo analisou 29 gestantes com quadro de RPMO abaixo de 26 semanas, e identificou que apenas um (3,4%) neonato sobreviveu após nascimento com 30 semanas e RPMO com 24 semanas. Cinco mães apresentaram intercorrências, sendo quatro infecções (duas corioamnionites, uma endometrite e um abscesso de parede abdominal). Não houve óbito materno. Os autores acreditam que a elevada mortalidade neonatal encontrada foi decorrente das condições de berçário, frequentemente com capacidade de recém-nascidos admitidos superior à adequada para acompanhamento³⁶.

Em um contexto mais atual, Margato e colaboradores¹⁷ avaliaram os desfechos perinatais de 31 gestações com RPMO abaixo de 24 semanas e identificou a presença de corioamnionite clínica em 71% dos casos, bacteriúria em 6,6%, com a presença de sinais clínico-laboratoriais de sepse em duas pacientes, sem, no entanto, haver necessidade de histerectomia. Dentro do desfecho neonatal, identificou elevada mortalidade (42%), e uma taxa de sobrevivência de 35% (11/32).

Uma importante coorte prospectiva realizada em 2008 envolveu 4446 RN com IG entre 22 e 25 semanas e apresentou, com sucesso, dados perinatais que

pudessem influenciar no desfecho neonatal. Foi identificado que além da idade gestacional ao nascimento, outros quatro fatores se mostraram capazes de influenciar no prognóstico neonatal durante o cuidado em uma unidade intensiva: o sexo, o uso antenatal de corticóide, gestação única ou múltipla e o peso estimado próximo ao nascimento³⁷.

Corroborando esses dados, nossa análise publicada em 2015 encontrou o peso ao nascimento, período de latência, uso da antibiótico profilaxia e IG do nascimento como fatores preditores para desfecho neonatal¹⁸. De forma mais recente, em 2018, uma análise com 130 casos de gestações com RPMO abaixo de 24 semanas evidenciou que o baixo peso ao nascer (media de 1124g para os sobreviventes *versus* 477g para os casos de óbito) estava associado a um pior prognóstico, com o aumento de chance de sobreviver de 1,006 para cada aumento em 1g no peso ao nascimento²⁹.

3. JUSTIFICATIVA

Classicamente a viabilidade das unidades intensivas neonatais impedia o manejo conservador dos casos com RPMO pré-viáveis (abaixo de 26 semanas de IG). O avanço tecnológico das UTIs neonatais desafia constantemente a equipe médica em relação à melhor conduta a ser tomada ao conduzir uma gestante com RPMO pré-viável. Tal fato representa uma mudança no paradigma assistencial dessas gestações.

Reveste-se de importância o estudo agora apresentado por se propor a explorar os fatores preditores de morbimortalidade pós-natal, que possam acometer o recém-nascido durante o período de internação na UTI neonatal, nesse grupo de fetos. A identificação dessas variáveis fornecerá informação adicional para o aconselhamento da gestação, sobre a expectativa dos resultados perinatais, de um agravo específico e complexo, que envolve uma população de fetos prematuros com alta taxa de morbimortalidade. Deve-se lembrar, que considerar o risco materno durante o manejo da gestação é condição fundamental, que antecede a perspectiva de alcançar bons resultados para o conceito.

O Instituto Fernandes Figueira (IFF) e a Clínica Perinatal são consideradas maternidades de nível terciário no atendimento à gestante e seu feto. Como desempenham um papel de referência formal e informal para gestações de alto-risco para prematuridade, no Estado do Rio de Janeiro, julgamos serem locais adequados para a realização e desenvolvimento dessa pesquisa.

O projeto, ora apresentado vem a ser a continuidade e o aprofundamento de uma linha de pesquisa em avaliação biofísica antenatal já desenvolvida por nós desde dezembro de 2005 e alvo da nossa Dissertação de Mestrado defendida pela Universidade Federal Fluminense em 2013 e artigo publicado em 2015^{13,18}.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

- Identificar os fatores de risco durante o período gestacional que podem influenciar no resultado perinatal nas pacientes acometidas com RPMO pré-viável.

4.2 Objetivos secundários

- Verificar o desempenho do peso ao nascimento, idade gestacional no momento do diagnóstico, idade gestacional no parto, período de latência e variáveis sonográficas na predição de gravidade pós-natal, em uma população de RN prematuros com RPMO pré-viável;
- Identificar a associação entre as morbidades maternas e o manejo conservador da RPMO pré-viável.

5. MÉTODOS

5.1 População estudada

A população base é composta das gestantes cujos fetos apresentaram RPMO admitidas na maternidade do IFF e na Clínica Perinatal no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016.

A população estudada é composta por pacientes atendidas durante o período de janeiro de 2005 e dezembro de 2016 com diagnóstico de RPMO entre 18 e 26 semanas completas de IG e que obtiveram assistência obstétrica a partir do diagnóstico clínico de ruptura até o momento do parto.

5.2 Metodologia

Delineamento do estudo

O trabalho proposto foi dividido em três etapas distintas. Em todas as etapas a população de estudo foi composta, como acima exposto, por gestantes e fetos com RPMO pré-viável e idade gestacional entre 18 semanas e 26 semanas completas, divididas em 4 grupos de acordo com a idade gestacional no momento do diagnóstico: $18^{0/7}$ - $20^{0/7}$ semanas, 20^{+1} - $22^{0/7}$ semanas, 22^{+1} – $24^{0/7}$ semanas e 24^{+1} - $26^{0/7}$ semanas.

A Primeira etapa envolveu a realização de uma análise estatística descritiva destes grupos, incluindo mediana e variação para as variáveis contínuas e porcentagens para as categóricas. Para essa análise foram

utilizados o teste de Wilcoxon (variáveis contínuas) e Teste exato de Fisher e χ^2 (variáveis categóricas). O p valor de $<0,05$ foi considerado significativo.

Na segunda etapa foi utilizado o Teste T e Wilcoxon para identificação de variáveis associadas primeiro ao desfecho neonatal e em seguida ao desfecho materno. O desfecho neonatal estudado envolveu o grupo dos desfechos relacionados a morbimortalidade do feto e RN, ou seja, além dos natimortos e daqueles que evoluíram para óbito durante o período de internação, nós consideramos como resultados de morbidade grave um dos seguintes diagnósticos: HIC graus 3 ou 4; ROP estádios 3 ou 4; Leucomalácia Periventricular e BDP durante o período de internação na UTI.

O desfecho materno englobou as morbidades maternas: corioamnionite clínica, retenção placentária com WC, sepse e histerectomia puerperal.

Na terceira etapa foi realizada a construção da curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). A área embaixo da curva foi calculada para as variáveis identificadas através da regressão logística como preditoras independentes da morbidade e mortalidade neonatal.

O estudo estatístico foi realizado utilizando o programa *Spss statistical software, version 22* (SPSS, Chicago, IL, USA).

Critérios de inclusão:

I. Idade gestacional entre 18 e 26 semanas completas – as gestantes selecionadas apresentavam idade gestacional calculada em semanas completas pela data da última menstruação, através de critério adotado pela OMS e

referendada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia em 1976 e ratificada por exames ultrassonográficos realizados antes de 20 semanas de gestação³⁸.

II. Diagnóstico de ruptura prematura de membranas em fetos vivos, através da história de perda líquida e exame físico evidenciando RPMO na ausência de sinais de trabalho de parto.

Critérios de exclusão:

Foram excluídas as gestantes que apresentaram ao menos um dos critérios listados abaixo:

I. Gestações com malformações fetais;

II. Gestações gemelares;

III. Casos de tentativas de abortamento prévio;

IV. Sinais e sintomas de infecção materna no momento da internação – Presença de febre (temperatura axilar superior a 38°C), taquicardia materna (frequência cardíaca superior a 100 bpm), dor à mobilização uterina, leucocitose com desvio para esquerda e elevação dos níveis da proteína C reativa (PCR).

V. Pacientes que optaram pela indução do parto.

VI- Pacientes que realizaram cerclagem na gestação atual.

Variáveis estudadas:

Foram colhidos dados dos registros de exames e prontuários médicos referentes às gestantes de fetos com RPMO pré-viável, dos referidos fetos e recém-

nascidos que tenham sido selecionados segundo os critérios acima propostos. Utilizamos com este objetivo uma planilha de coleta de dados, planejada exclusivamente para este fim (ANEXO I), dividida nas seguintes seções:

As variáveis clínico-obstétricas incluíram as variáveis abaixo listadas:

1.1) Idade: número de anos completos da gestante na data do parto;

1.2) Idade gestacional no momento do diagnóstico de RPMO;

1.3) Idade gestacional na data do parto, obtida pela data da última menstruação e ou pela ultra-sonografia obstétrica;

1.4) Tipo de parto: se normal, cesariana ou operatório;

1.5) Complicações referentes ao parto: Retenção placentária com wintercuretage e histerectomia puerperal;

1.6) Uso de corticóide durante a gestação;

1.7) Infecção materna: corioamnionite clinica e/ou laboratorial; Sepses.

As variáveis relacionadas ao exame ultrassonográfico englobam:

2.1) Biometria fetal compatível com Idade Gestacional³⁹;

2.2) Avaliação do líquido amniótico.

Por fim, as variáveis referentes aos recém-nascidos, colhidas até a alta do berçário ou da UTI neonatal, foram divididas em variáveis referentes ao primeiro exame neonatal e variáveis por sistemas acometidos, colhidas do período de internação do RN.

Variáveis colhidas do primeiro exame neonatal:

3.1) Vitabilidade: atendendo às condições de vida ou morte do concepto no momento do nascimento;

3.2) Peso: registrado em gramas e obtido no primeiro exame do RN;

3.3) Tipo somático: classificado em adequado para a idade gestacional (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG) ou grande para a idade gestacional (GIG);

3.6) Sexo: somático ou indeterminado;

3.7) Idade gestacional quando no nascimento: avaliada pelo método de Ballard;

3.8) Índice de Ápgar;

3.9) Presença de crescimento intra-uterino restrito (CIUR);

3.10) Necessidade de reanimação na sala de parto;

3.11) Necessidade de internação em UTI.

Variáveis colhidas por sistemas acometidos, do período de internação na UTI ou período de vida do RN.

4.1) Ocorrência de convulsão;

4.2) Laudos de ultra-sonografia transfontanela;

4.3) Necessidade de uso de surfactante (número de doses);

4.4) Necessidade de Respirador;

4.5) Tempo de vida do recém-nascido em dias;

4.6) Tempo de permanência na UTI neonatal em dias;

4.7) Causa *mortis* relatada do RN.

Durante o período do estudo foram identificadas 101 gestantes com RPMO entre 18 e 26 semanas de IG. No entanto, 04 foram excluídas (2 casos de gestação múltiplas e 2 caso de malformação fetal). Dessa forma, 97 gestantes preencheram os critérios de inclusão e foram analisadas.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF/FIOCRUZ. CAAE: 69449517.4.0000.5269.

6. ARTIGOS PUBLICADOS E SUBMETIDOS À PUBLICAÇÃO

6.1 Artigo publicado:

THE JOURNAL OF
**MATERNAL-FETAL
 & NEONATAL
 MEDICINE**

<http://informahealthcare.com/jmf>
 ISSN: 1476-7058 (print), 1476-4954 (electronic)
 J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–5
 © 2015 Informa UK Ltd. DOI 10.3109/14767058.2015.1035643

informa
 healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks

Juliana Silva Esteves^{1,2}, Renato Augusto Moreira de Sa^{2,3}, Paulo Roberto Nassar de Carvalho^{2,4},
 and
 Luis Guillermo Coca Velarde³ 1 2

Hospital Federal Servidores do Estado, Department of Obstetricia, Maternal-fetal Unit, Ministério da Saúde - Rio de Janeiro, Brazil, Clínica Perinatal Barra, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ³Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil, and ⁴Department of Obstetrics, Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Abstract

Objective: The aim of this study was to identify adverse neonatal outcomes and identifies the predictors of adverse neonatal outcomes in premature rupture of membranes before 26 weeks. **Methods:** Data were collected between January 2005 and December 2011 from all pregnant women who presented preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 complete weeks of gestation and were admitted to one of three Brazilian institutes. The adverse outcomes included mortality or the development of a severe morbidity during the length of stay in the neonatal intensive care unit (NICU). The descriptive statistics of the population were reported. A multiple logistic regression was performed for each predictor of neonatal adverse outcomes. The area under the receiver operating characteristics curves for the birth weight was calculated.

Results: Composite adverse outcomes during the NICU stay occurred in 82.1% (n = 23) of the cases and included 33 (54%) neonatal deaths, 19 (67.8%) cases of retinopathy of prematurity (ROP), 13 (46.4%) cases of pulmonary hypoplasia (BPD), 8 (28.5%) cases of periventricular-intraventricular hemorrhage (PIH) and 3 (10.7%) cases of periventricular leukomalacia (PVL). Only 17.8% (n = 5) of the neonates survived without morbidity. The area under the curve for the birth weight was 0.90 (95% IC: 0.81–0.98) for the prediction of mortality.

Conclusions: PPRM before 26 weeks has a high morbidity and mortality, and the significant predictors of neonatal mortality and adverse outcomes were antibiotic prophylaxis, latency period, GA at birth and birth weight. Nevertheless, the only independent significant predictor of survival rate was birth weight.

Keywords

Adverse neonatal outcomes, predictors, pre-viable rupture of membranes, single pregnancy

History

Received 15 November 2014
 Revised 24 March 2015
 Accepted 26 March 2015
 Published online 3 July 2015

Introduction

Preterm premature rupture of fetal membranes (PPROM) before 37 weeks of pregnancy accounts for 8% of all pregnancies and 1/3 of all cases of prematurity [1]. Midtrimester (PPROM) typically refers to spontaneous rupture of membranes at 16 up to 26 weeks of gestation. This is an arbitrary definition, which varies slightly among investigators from 0.4% to 0.7% of pregnancies, and is associated with significant fetal and neonatal morbidity/mortality [1–3].

The main complications for fetuses exposed to midtrimester PPRM are due to prematurity. Therefore, neonatal morbidities, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), periventricular leukomalacia (PVL) and periventricular-intraventricular hemorrhage (PIH), become more common in this group [4,5]. Only 20–25% of births under 24 weeks of pregnancy survive and

do not present with these morbidities; however, when births occur after 25 weeks, nearly 50% of all neonates survive without any morbidity [6–8]. The aim of this study was to identify the adverse neonatal outcomes, with an emphasis on mortality, morbidity (including all cases that resulted in an intra-uterine or neonatal death and/or presence of at least one morbidity such as BPD, ROP, PVL and PIH), and also identify the predictors for these adverse neonatal outcomes.

Methods

All pregnant women, who presented PPRM from 18 to 26 weeks and were admitted at one of three Brazilian Hospitals (Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Clínica Perinatal Laranjeiras and Hospital e Maternidade Santa Joana) between January 2005 and December 2011, were included in this study.

The following inclusion criteria were applied: patients diagnosed with PPRM through a combination of the

2 J. S. Esteves et al.

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–5

Table 1. Characteristics of the studied population by gestational age at presentation (median and range or percentage).

N (percentage)	Total (N=61)	Gestational age at PPRM (weeks)				P
		18–20 N (%)	20+1–22 N (%)	22+1–22 N (%)	22+1–24 N (%)	
Maternal age (years)	30(16–45)	31(16–45)	30(17–37)	25(16–40)	28(18–35)	0.26
GA of the delivery/miscarriage (weeks+days)	25+1(18+1–31+6)	21+6(18+1–30+0)	22+6(20+4–30+7)	25+5(22+2–28+6)	26+5(24+2–31+6)	0.01
Birthweight (mean, range)	810(223–1880)	470(239–960)	495(270–1880)	824(520–1390)	992(700–1820)	0.01
Latency period (days)	7(1–77)	19(1–77)	14(1–75)	16(1–44)	10(1–45)	0.5
Antibiotic prophylaxis	38(59.8%)	56(56.2%)	5(50.0)	9(64.3)	14(66.7)	<0.001
Miscarriage or Stillbirth	43(70.5)	4(25.0)	5(50.0)	13(92.8)	21(100.0)	5
Live birth until 10 th minute of life	3(6.8)*	1(10.0)	1(10.0)	1(7.1)	–	0.9
Resuscitation in delivery room	40(90.9)*	4(25.0)	5(50.0)	13(92.8)	18(85.7)	0.8
NICU admission	41(93.1)*	4(25.0)	4(40.0)	12(85.7)	20(95.2)	0.02
Discharge alive, percentage	28(45.9)	3(18.7)	2(20.0)	6(42.8)	17(81.0)	0.001

Values are median (range)[†] and number (%).
*Percentage based on the number of live births.

symptoms of infection at admission (N/41) (defined as an axillary temperature higher than 37.8°C, a positive C-reactive protein and an elevated white blood cell count) and women who opted for induction of labor (N/42).

The adverse neonatal outcomes considered were mortality or the development of severe morbidity while receiving treatment in the NICU. Severe postnatal morbidity was defined as the presence of one or more of the following diagnoses: (1) PIH; (2) ROP; (3) PVL; (4) BPD (the need for oxygen at 36 weeks of corrected gestational age) [9–13].

The study was approved by the Local Ethics Committee

Descriptive statistics were calculated for the population, including medians and ranges for the continuous variables and percentages for the discrete variables. Data were analyzed using the Wilcoxon test for the continuous variables and the Fisher exact test and χ^2 test for the categorical variables. A p value of ≤ 0.05 was considered significant. One-way analyses of variance were applied. Multiple logistic regression was used to analyze the rate of adverse neonatal outcomes for each significant independent variable, as denominated predictors of neonatal adverse outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curves were developed by plotting the sensitivity on the y-axis against the false positives (1-specificity values) on the x-axis for all of the cutoff values. The area under the curve (AUC) was calculated for the variables that showed a well-documented association with poor neonatal outcomes to predict the adverse neonatal outcomes. All of the calculations were performed using Splus 8.0 (Data Analysis Products Division MathSoft, Inc., Seattle, WA).

Results

A total of 69 pregnant women diagnosed with PPRM at a gestational age from 18 to 26 weeks were recruited during the study period. Of these, 61 women and their fetuses fulfilled the research criteria and were included in the present study. In total

we had 18 stillbirth or miscarriage (29,5%) as shown in table 1. The miscarriage and/or

Total mortality ^a	33 (54.1)
Morbidity and mortality ^a	56 (91.8)
Discharged from the NICU ^b	28 (68.2)
Discharged from the NICU without morbidity ^c	5 (17.9)
Discharged from the NICU with at least one morbidity ^c	23 (82.1)
ROP ^c	19 (67.8)
BPD ^c	13 (46.4)
Intracranial hemorrhage ^c	8 (28.6)
Leukomalacia ^c	3 (10.7)

Table 2: Neonatal outcomes: absolute values (percentage)

^a Percentage based on the total number of PPRM (n=61).

^b Percentage based on the number of neonates admitted in the NICU (n=41).

^c Percentage based on the number of neonates discharged from the NICU (n=28).

delivery occurred within 48 h in 6 out of 16 (37.5%) patients, among those who presented PPRM between 18 and 20 weeks of gestation, 4 out of 14 (28.6%) between 22 and 24 weeks and 7 out of 21 (33.3%) between 24 and 26 weeks.

Table 1 summarizes the characteristics of the study group at the time of birth. In the subgroup with PPRM diagnosed at or before 20 weeks, miscarriage, stillbirth and live birth occurred in 11 (68.7%), 1 (6.3%) and 4 (25.0%) out of 16 patients, retrospectively. Among these 4 newborn, there was 1 death in 10th day of life, and only one was discharged to home with no major neonatal complications. In the subgroup diagnosed between 20+1 and 22 weeks, miscarriage and live birth occurred in 5, and 5 out of 10 patients, respectively. Among these five alive, there were three neonatal deaths, and only one was discharged to home with no sequel. In those between 22+1 and 24 weeks, there was a case of stillbirth and 13 out of 14 babies born alive, but four died in the first 24h and three after 28 days of life. Six infants were discharged, however only one with no major neonatal complications. In those where PPRM were diagnosed over 24+1 weeks, all of 21 pregnant were born alive, but there were three neonatal deaths and one death at 114th day of life. Seventeen infants were discharged, however only two with no major neonatal complications.

Adverse outcomes during NICU stay occurred in 82.1% of all cases and included 33 (54.1%) deaths,

19 (67.8%) cases of ROP, 13 (46.4%) cases of BPD, 8 (28.6%) cases of PIH, and 3(10.7%) cases of PVL. Only 5 out of 28 (17.9%) infants were discharged with no morbidities (table 2). In an overall analysis, we identified a total mortality rate of 54% (n=33) and a morbidity and mortality rate (death and/or at least one severe morbidity) of 91.8% (n=56).

A latency period of 37 days was observed in the group of newborns who did not show any adverse outcomes compared with 15 days in the group who did present adverse outcomes ($p=0.0241$). For the morbidity and mortality group, the mean gestational age at delivery was 24 weeks and 1 day, and the mean fetal weight was 745 g. For the group with no morbidity or mortality, the mean gestational age at delivery was 30 weeks and 2 days, and the mean fetal weight was 1587g ($p=0.0017$, $p=0.0018$) Figure 1.

Four variables were identified as predictors of neonatal adverse outcomes: antibiotic prophylaxis, latency period, GA at birth, and birth weight. A linear regression was performed to evaluate the association with these predictors and revealed that (1) the use of antibiotic prophylaxis in cases of PPRM below 26 weeks had an impact, as a protective factor, only on mortality but not on neonatal adverse outcome; (2) the longer the latency period, the lower the risk of mortality and neonatal adverse outcome; and (3) the higher the gestational age and fetal weight at birth, the lower the risk of an adverse outcome, although this effect was not significant for mortality (Table 3).

A logistic regression analysis demonstrated that significant predictors on neonatal mortality and adverse outcomes were antibiotic prophylaxis, latency period, GA at birth and birth weight. Multiple regression analysis demonstrated that the

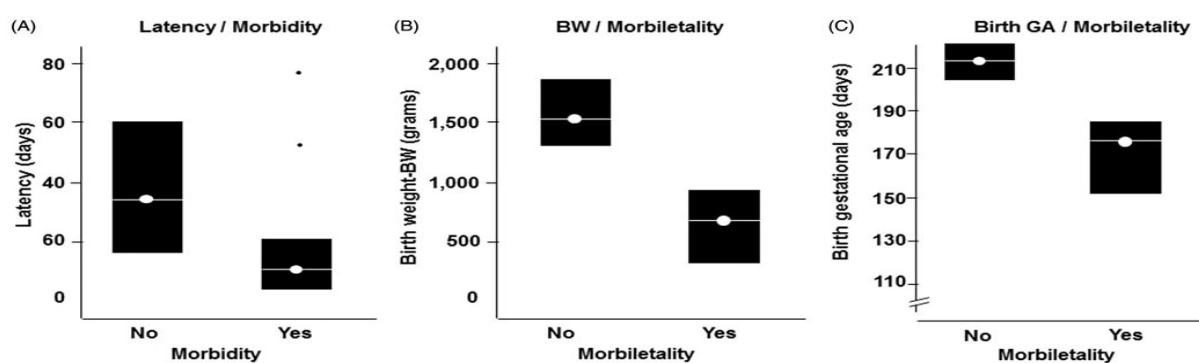


Figure 1. A box plot of (A) the period of latency and neonatal morbidity. x: latency in days, y: without morbidity, with morbidity. $Z=3.14660$, $p=0.0018$, $p=0.0017$, $Z=3.128$, $p=0.0018$; (B) BGA and morbimortality. x: BW in grams, y: without morbimortality, with morbimortality. $Z=3.128$, $p=0.0018$; (C) BW and morbimortality.

4 J. S. Esteves et al.

Table 3. Predictors for neonatal mortality and adverse neonatal outcomes in pre-viable PROM.

Predictor	Mortality OR (p value)	Adverse neonatal outcomes OR (p value)
Antibiotic prophylaxis	0.14 (p%0.000491)	0.87 (p%0.442023)
Latency period (days)	0.94 (p%0.005858)	0.66 (p%0.013377)
BGA (days)	0.90 (p%0.0001)	0.94 (p%0.020731)
BW (g)	0.99 (p%0.0001)	0.99 (p%0.023968)

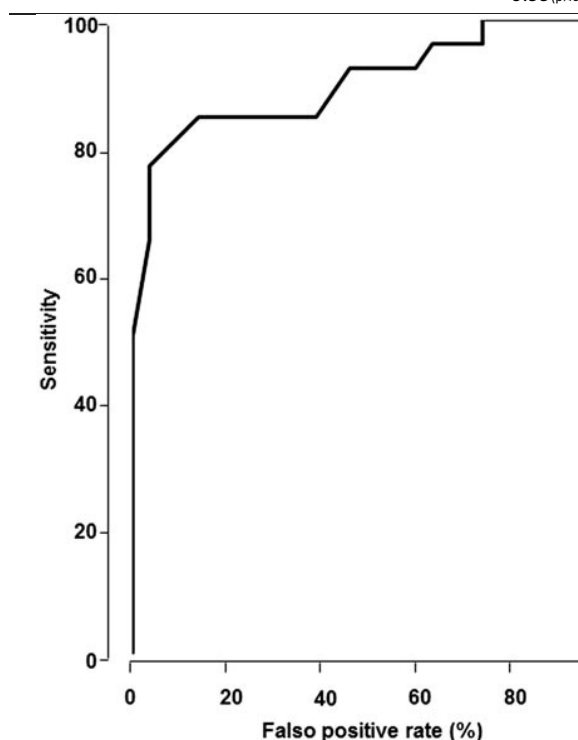


Figure 2. ROC curve describing birth weight (BW) as a predictor of mortality following pre-viable PROM. AUROC of 0.90 (95% CI: 0.81–0.98).

only independent significant predictor of survival rate was birth weight (t-value%#2.420).

Therefore, a ROC curve was plotted for birth weight and mortality. This analysis revealed that newborns weighing more than 775g at birth, with an AUROC of 0.90 (95% CI: 0.81–0.98), exhibited a lower mortality rate (Figure 2).

Discussion

The data of this study show first a poor perinatal outcome for patients with PPRM prior to 26 weeks of GA, and a very poor perinatal survival for those with PPRM prior to 22 weeks. Second, it demonstrates that the only independent significant predictor of a healthy survival among newborn from pregnant women with diagnose of PPRM earlier than 26 weeks was birth weight. Hence, we could conclude that prolonging intrauterine stay will better the neonatal outcome [14–17].

Although the survival rates of neonates delivered prematurely have improved with the progress in obstetric and neonatal care, even at the very earlier gestational ages, all surviving infants experienced one or more major morbidities resulting in prolonged hospitalization and/or multiple procedures [4,18,19]. The complications related to prematurity include mortality and significant morbidities, and these consequences increase in frequency in births at an earlier gestational age. In 2001, preterm birth was responsible for 1 out of every 5 children with neurological impairments, 1 out of every 3 children with ocular disorders and for almost 50% of cerebral palsy during childhood [4]. With advances in NICU technology, the management of neonates near viability, and the consequences of this management for society have become challenges for clinicians.

The overall survival rate of the 61 fetuses in the present study was 45.9% (28/61), similar to 47%, 45% and 43% reported by Dinsmoor et al. [20], Pristauz et al. [21] and Loeb et al. [22], respectively. Pristauz et al. 2008 evaluated 56 singleton pregnancies with PPRM between 14 and 24+6 where 45.0% (25/56) were live birth and 13 infants out of 25 died in the NICU. In the 12 infants discharged from the hospital, there were three cases of ROP (25%) and chronic lung disease (25%), two cases of IVH

(16.6%) and one case of Periventricular leucomalacia (8.3%). We have not found statistical difference when compared with ours. However, the survival rate was lower than Fernandes et al. [23], and Falk et al. [24]. Assessing the reasons for such differences is a difficult task as there are several factors involved in neonatal survival, including the latency period, the gestational age of presentation, and factors associated with postnatal care in the NICU [25].

Nevertheless, it is important to highlight that only 8.2% (5/ 61) of newborns were discharged with no morbidity from the hospital, and in this group all deliveries occurred after 27 weeks and the birth weight was above 960g. These findings confirm that the earlier PPRM, the worse the perinatal outcome, with a higher frequency of mortality and major morbidities such as BPD, ROP, PVL and PIH [5].

Finally, taking into account that the only independent significant predictor of healthy survival rate in this study was birth weight, all of the efforts should be focused on prolonging the latency period (e.g. hospitalization and use of antibiotic prophylaxis) and increasing the birth weight. However, it should be noted that the fetal birth weight only influences the neonatal mortality and not morbidity, which remains a concern for these neonates.

The main limitations of the present study included the small sample determined by the low frequency of second trimester PPRM. However, this study, in association with others, will allow physicians to discuss the perinatal outcome, and also help counsel parents concerning the commitment of the couple with the pregnancy in such situation.

Declaration of interest The authors report no conflicts of interest.

References

1. ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician and Gynecologists Number 80. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007–19.
2. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:389–400.
3. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230–40.
4. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Prematurity Research at the NIH (Feb 2008). Available from: http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/documents/nih_prematurity_research_2008.pdf.
5. Skupski DW, McCullough LB, Levene M, et al. Improving obstetric estimation of outcomes of extremely premature neonates: an evolving challenge. *J Perinat Med* 2010;38:19–22.
6. Locatelli A, Ghidini A, Verderio M, et al. Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to premature rupture of membranes at 526 weeks managed with serial amnioinfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:97–102.
7. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):947–51.
8. Muris C, Girard B, Creveuil C, et al. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131:163–8.
9. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353–60.
10. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130–34.
11. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An International classification of retinopathy of prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906–12.
12. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1726–38.
13. Veyrac C, Couture A, Saguintaah M, et al. Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatric Radiol* 2006;36:626–35.
14. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, et al. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol* 2014;34:669–72.
15. Verspyck E, Bisson V, Roman H, et al. Adverse respiratory outcome after premature rupture of membranes before viability. *Acta Paediatr* 2014;103:256–61.
16. van Teeffelen AS, van der Ham DP, Willekes C, et al. Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PPROM): expectant management or amnioinfusion for improving perinatal outcomes (PPROMEXIL-III trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:128.
17. Strand EA, Dougherty Schaab BL, Moore ES. Preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks of gestation: outcomes with expectant management. *Obstet Gynecol* 2014;123 Suppl 1:172S–3S.
18. Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation—maternal and neonatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:119–24.

19. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New Eng J Med* 2005;352:9–19.
20. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, et al. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:183–7.
21. Pristauz G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101: 264–8.
22. Loeb LJ, Gaither K, Woo KS, et al. Outcomes in gestations between 20 and 25 weeks with preterm premature rupture of membranes. *South Med J* 2006;99:709–12.
23. Fernandes GL, Torloni MR, Hisaba WJ, et al. Premature rupture of membranes before 28 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in a developing country. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:45–9.
24. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parriz A, et al. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol* 2004; 24:611–16.
25. Pristauz G, Bader AA, Schwantzer G, et al. Assessment of risk factors for survival of neonates born after second-trimester PPRM. *Early Hum Dev* 2009;85:177–80.

6.2 Artigo submetido a publicação:

Maternal and perinatal outcomes in Midtrimester Rupture of membranes

**Juliana Esteves, Paulo Roberto Nassar de Carvalho, Saint Clair S. Gomes,
Luisa Ávila, Renato Augusto Moreira de Sá.**

Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Federal dos Servidores do Estado.

Short title: **Adverse outcomes in previable PPROM**

*Corresponding author: Juliana Esteves

Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Federal dos Servidores do Estado.

R. Sacadura Cabral, 178 - Saúde, Rio de Janeiro - RJ, 20221-903

E-mail: drajulianaesteves@gmail.com

Maternal and perinatal outcomes in midtrimester rupture of membranes

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to assess neonatal and maternal adverse outcomes following expectant management of preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks and to identify maternal morbidity and prognostic factors for neonatal outcomes.

Methods: Data were collected from all pregnant women who presented PPRM between 18⁺⁰–26⁺⁰ weeks admitted into two tertiary centers in Brazil from 2005–2016. The neonatal adverse outcomes (mortality or the development of a severe morbidity) and maternal adverse outcomes were analyzed and compared among 4 groups (18^{0/7}–20^{0/7} weeks, 20⁺¹–22^{0/7} weeks, 22⁺¹–24^{0/7} weeks, and 24⁺¹–26^{0/7} weeks). A multiple logistic regression was performed for each predictor of neonatal adverse outcomes, and the area under the receiver operating characteristics curves for birthweight and gestational age at birth were calculated.

Results: Of the 101 women with PPRM during the study period, 97 fulfilled the eligible criteria. Among those patients, 30 (30.9%) had a miscarriage or stillbirth. Overall, there were 67 (69.1%) livebirths, 45 newborns survived to discharge (46.3%), and 53 (54.6%) experienced severe neonatal adverse outcome. The median latency period was 7 days, with 36 (37.1%) patients giving birth in 2 to 14 days. Among 29 patients with PPRM at 24⁺¹–26^{0/7} weeks, only 13 (44.8%) delivered between 2 and 14 days. Multivariate analysis has demonstrated that the independent predictor for adverse neonatal outcome was birthweight. The maternal morbidity was high; however, the expectant management did not increase the rate of severe maternal morbidity.

Conclusion: PPROM between 18⁺⁰–26⁺⁰ weeks has high morbidity and mortality, and the only significant independent predictor of severe adverse neonatal outcomes is birthweight.

Keywords: Preterm birth, preterm pre-labor rupture of membranes, maternal outcomes, neonatal morbidity, neonatal survival, periviable, pre-viable, midtrimester PPROM, latency.

Introduction

Pre-labor rupture of membranes (PROM) complicates 7–8% of pregnancies and is defined as rupture of membranes before the onset of labor.¹ Preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM) before 37 weeks is the leading identifiable cause of preterm birth and accounts for one third of cases.²

Preterm birth involves a heterogeneous group with a wide range of characteristics, management, and outcomes. Considering that, the executive summary of proceedings from a joint workshop sponsored by the Society for Maternal-Fetal Medicine, the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and Human Development (NICHD), and in association with other entities, defined pre-viable birth as delivery occurring from 20⁺⁰ weeks to 25⁺⁶ weeks of gestation.² Approximately 0.5% of all births occur at this time of pregnancy, and these very early deliveries result in the majority of neonatal and infant deaths.³

Midtrimester PROM is an uncommon complication, occurring in less than 1% of pregnancies.^{4,5} Despite this low incidence, midtrimester PPROM is a major perinatal complication that involves maternal-fetal morbidity and mortality. Pregnancies complicated by PPROM usually involve high risks of miscarriage,

stillbirth, and neonatal death. The survival rate is low and, in most cases, associated with neonatal morbidity, such as intraventricular hemorrhage (IVH), retinopathy of prematurity (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD), and need for home care. Besides that, women with PPRM are also exposed to the risk of chorioamnionitis and sepsis as a consequence of the expectant management necessary for better neonatal outcomes.⁶⁻⁸

Management and counseling of PPRM have been a clinical dilemma in the last decades, as strong predictors of neonatal and maternal outcomes remain unclear. On the other hand, advances in neonatal care have enhanced survival, also increasing a wide variety of morbidities.⁹⁻¹¹

The aim of this study was to identify neonatal outcomes, the predictors of adverse neonatal outcomes, and the incidence of maternal morbidity (infection or no infection) in pregnancies with PPRM between 18^{0/7} to 26^{0/7} weeks.

Methods

This is a retrospective cohort from two Brazilian tertiary hospitals (Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz and Clinica perinatal) located in city of Rio de Janeiro. All pregnant women with PPRM between 18⁺⁰–26⁺⁰ weeks admitted in these two hospitals from January 2005 to December 2016 were recruited.

The exclusion criteria were fetal abnormalities (n=2), multiples pregnancies (n=2), signs or symptoms of infection at admission (n=0) (defined as an axillary temperature higher than 37.8°C, a positive C-reactive protein (CRP), and an elevated white blood cell count), and women who opted for induction of labor (IOL) (n=0).

All pregnant women recruited were reviewed for eligibility and data were independently verified. Confirmation of PPRM required medical documentation of history and physical examination with vaginal pooling of amniotic fluid with a positive Nitrazine test.

Patients were managed as inpatients, and those with more than 20 weeks received antibiotic prophylaxis. They were monitored daily for any clinical sign of maternal infection in association with white blood cell count and C-reactive CRP every 48 hours. Surveillance of fetal well-being was performed with daily fetal heart rate tests and weekly fetal ultrasounds. Non-stress tests were performed daily in cases with more than 28 weeks of gestation. The prophylactic antibiotic regimen used was intravenous ampicillin (2g, every 6 hours for 48h) followed by oral azithromycin (1g, once) and oral amoxicillin (500mg, every 8h for five days).¹⁰ IOL/Cesarean section (C-Section) was indicated in cases of suspicion of fetal/maternal infection or intrauterine death (IUD) and for all other cases that reached 34 weeks.

The maternal complications considered were clinical chorioamnionitis, need for winter curettage (WC), placenta abruption, postpartum hysterectomy, and sepsis. The adverse neonatal outcomes considered were mortality or the development of severe morbidity while receiving treatment in the neonatal intensive care unit (NICU). Severe postnatal morbidity was defined as the presence of one or more of the following diagnosis: PIH, ROP, PVL, and BDP.

This study was reviewed and approved by the local ethics committee.

The studied population was divided in 4 groups based on gestational age (GA) at PPRM: 18^{0/7}–20^{0/7} weeks, 20⁺¹–22^{0/7} weeks, 22⁺¹–24^{0/7} weeks, and 24⁺¹–26^{0/7} weeks. Descriptive statistics were calculated for the population,

including medians and ranges for the continuous variables and percentages for the categorical variables. Data were analyzed using the Wilcoxon test for the continuous variables and the Fisher exact and X2 tests for the categorical variables. A p value of < 0.05 was considered significant.

In identifying variables associated with neonatal mortality and morbimortality, a T-test and a Wilcoxon test were used. Multiple logistic regression was used to analyze the rate of adverse neonatal outcomes for each significant independent variable, as denominated predictors of neonatal adverse outcomes.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were developed by plotting the sensitivity on the y-axis against the false positives (1-specificity values) on the x-axis for all of the cut off values. The area under the curve (AUC) was calculated for the variables that showed a well-documented association with neonatal mortality and morbidity to predict adverse neonatal outcomes. All of the calculations were performed using SPSS Version 22.

Results

A total of 101 pregnant women diagnosed with PPRM at gestational age from 18^{0/7} to 26^{0/7} weeks were recruited during the study period. Of these, 97 women and their fetuses fulfilled the research criteria and were included in the study.

Sixty-seven women (69.1%) gave birth to live neonates; 64 (95.5%) were transferred to the NICU after delivery, and 3 (4.5%) died in the operation room. In all, 45 newborns (67.2%) were discharged from the hospital. Thirty women endured a stillbirth or miscarriage: 16 occurrences were in women who presented midtrimester PPRM between 18^{0/7} and 20^{0/7} weeks (53.3% of this group); 11 between 20^{1/7} and 22^{0/7} weeks (36.7% of this group); and 3 between 22^{1/7} and 24^{0/7} weeks (10% of this group). No stillbirth occurred among those who presented PPRM after 24 weeks.

Table 1 summarizes the characteristics of the study group. In the subgroup with midtrimester PPRM diagnosed between 18^{0/7} and 20^{0/7} weeks, live birth and survival (discharge from hospital) occurred in 5 (23.5%) and 3 (14.2%) out of 21 patients, respectively. In the subgroup diagnosed between 20^{1/7} and 22^{0/7} weeks, live birth and survival occurred in 8 (42.1%) and 4 (21.1%) out of 19 patients, respectively. In those diagnosed between 22^{1/7} and 24^{0/7} weeks, live birth and survival occurred in 25 (89.3%) and 15 (53.5%) out of 28 patients, respectively. In those which midtrimester PROM was diagnosed between 24^{1/7} and 26^{0/7} weeks, all 29 fetuses were born alive, but there were 6 neonatal deaths and 23 (79.3%) survivors. A median latency period of 7 days was found—ranging from 24 hours to 77 days—and was similar with no statistical significance among the 4 groups.

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Population. GA, gestational age; NS, not significant; PPRM, pre-labor preterm rupture of membranes; SGA, small for gestational age. Data are mean \pm standard deviation, n (%), or median (range) unless otherwise specified.

N (%)	Total (n = 97)	Gestational age at PPRM				P
		18-20	20-22	22-24	24-26	
		21 (21.6)	19 (19.5)	28 (28.8)	29 (29.8)	
Maternal age in years (range)	33 (15-45)	33 (16-45)	34 (17-41)	31 (16-40)	32 (15-43)	NS
Nulliparity – n (%)	61 (32.0)	15 (71.4)	14 (73.7)	16 (57.1)	16 (55.2)	NS
GA at PPRM in weeks (range)	22 ^{4/7} (18 ^{0/7} – 25 ⁺⁴)	19 ^{0/7} (18 ^{0/7} -20 ^{0/7})	21 ^{0/7} (20 ^{1/7} -22 ^{0/7})	23 ^{0/7} (22 ^{1/7} -23 ^{0/7})	25 ^{1/7} (24 ^{1/7} -26 ^{0/7})	-
Mean GA at birth in weeks (range)	25 ^{0/7} (18 ⁺¹ – 31 ⁺⁶)	2 ^{1/7} (18 ⁺¹ – 30 ⁺⁰)	22 ^{1/7} (20 ⁺⁴ – 31 ⁺¹)	24 ^{3/7} (22 ⁺² – 31 ⁺⁴)	26 ^{2/7} (24 ⁺² – 31 ⁺⁶)	0.00
GA at birth in weeks (n/%)						
<20 ^{0/7}	10 (10.3)	10 (47.6)	-	-	-	
20 ^{1/7} -24 ^{0/7}	30 (30.9)	6 (28.6)	15 (78.9)	9 (32.1)	-	
24 ^{1/7} -27 ^{0/7}	37 (38.2)	2 (9.5)	1 (5.3)	14 (50.0)	20 (69.0)	
27 ^{1/7} -30 ^{0/7}	14 (14.4)	3 (14.3)	1 (5.3)	4 (14.3)	6 (20.7)	
30 ^{1/7} -34 ^{0/7}	6 (6.2)	0	2 (10.5)	1 (3.6)	3 (10.3)	
Latency period in days (range)	7 (1-77)	3 (1-77)	5 (1-75)	9 (1-62)	7 (1-45)	NS
Latency > 2 days (n/%)	19 (19.6)	2 (9.5)	3 (15.8)	7 (25.0)	7 (24.1)	
Latency > 7 days (n/%)	17 (17.5)	3 (14.3)	4 (21.1)	4 (14.3)	6 (20.7)	
Latency > 14 days (n/%)	27 (27.8)	6 (28.6)	4 (21.1)	10 (35.7)	7 (24.1)	
Birthweight in grams (range)	860 (340-1910)	960 (640-1589)	802 (340-1890)	730 (460-1910)	995 (700-1820)	0.23
Antibiotic prophylaxis (%)	56 (57.7)	6 (28.6)	7 (36.8)	22 (78.6)	21 (57.7)	0.01
Miscarriage or stillbirth (n/%)	30 (30.9)	16 (76.2)	11 (57.9)	3 (10.7)	0 (0,0)	<0.01
Live birth (n/%)	67 (69.1)	5 (23.8)	8 (42.1)	25 (89.3)	29 (100.0)	<0.01
Endotracheal (ET) intubation in delivery room (n/%)	63 (94.0)	5 (100)	8 (100)	25 (100)	25 (86.2)	0.13
Admission in NICU (n/%)	64 (98.5)	5 (100)	8 (100)	24 (85.7)	27 (95.2)	0.02
Survival rate (Discharge from the hospital) (n/%)	45 (46.3)	3 (14.2)	4 (21.0)	15 (53.5)	23 (79.3)	0.08

Of the 67 live births, adverse neonatal outcomes occurred in 53 (79.1%) and included 22 (32.8%) deaths, 15 (22.3%) cases of PIH, 6 (8.9%) cases of PVL, 23 (34.3%) cases of BPD, and 26 (38.8%) cases of ROP. There was no statistical significance among the four groups, based on GA at PPRM. In an overall analysis, 41 (61.2%) of neonates had at least one severe morbidity, and 16% (11 cases) of survivor infants with no severe morbidity. In the group of adverse neonatal outcome (death or at least one severe morbidity), 29 (43.2%) neonates died or had PIH, 25 (37.3%) died or had BPD, and 45 (67.1%) died or had ROP (Table 2).

Maternal morbidity occurred in 54 (55.7%) of all 97 cases and included 38 cases of clinical chorioamnionitis, 2 cases of placental abruption, 26 cases of retained placentae, 1 case of puerperal hysterectomy, and 5 cases of sepsis (Table 3). There was no case of maternal death in this sample. In the subgroup with PPRM equal to or less than 20 weeks, we identified 16 cases of maternal complication, 10 cases of clinical chorioamnionitis, 12 cases of retained placentae, and 1 case of puerperal hysterectomy. In the subgroup diagnosed between 20^{1/7} and 22^{0/7} weeks, there were 13 cases of maternal complications, of which there were 10 cases of clinical chorioamnionitis, 6 cases of retained placentae, 1 case of placental abruption, and 3 cases of maternal sepsis. In those diagnosed between 22^{1/7} and 24^{0/7} weeks, there were 12 cases of maternal complications, of which there were 8 cases of clinical chorioamnionitis, 4 cases of retained placentae, and 1 case of placental abruption. In those where midtrimester PPRM was diagnosed after 24 weeks, we identified 13 cases of maternal complications, of which 10 cases of clinical chorioamnionitis, 4 cases of retained placentae, 1 case of puerperal hysterectomy, and 2 cases of sepsis. In

an overall analysis, 76.2% of all women with midtrimester PPRM between 18 and 20 weeks had at least one maternal complication, and a decrease in rate toward late midtrimester subgroup ($p=0.04$) was identified.

Table 2. Adverse perinatal outcome

	Total (n = 67) n (%)	Gestational age at PROM				P
		18-20	20-22	22-24	24-26	
		5 (5.1)	8 (8.2)	25 (25.7)	29 (29.8)	
Neonatal morbidity	41 (61.2)	3 (60)	2 (25)	17 (68)	19 (65.5)	0.62
Neonatal death	22 (32.8)	2 (40)	4 (50)	10 (40)	6 (20,6)	0.08
Intracerebral Hemorrhage or neonatal death	29 (43,2)	2 (40)	6 (75)	11 (44)	10 (34,4)	0.61
Periventricular Leukomalacia or neonatal death	25 (37,3)	2 (40)	7 (87,5)	11 (44)	5 (17,2)	0.80
Bronchopulmonary Dysplasia or neonatal death	29 (43,2)	3 (60)	6 (75)	17 (68)	13 (44,8)	0.57
Retinopathy of prematurity or neonatal death	45 (67,1)	3 (60)	6 (75)	18 (72)	18 (62)	0.59
Necrotizing Enterocolitis or neonatal death	20 (29,8)	2 (40)	5 (62,5)	9 (36)	4 (13,7)	0.45

Table 3. Adverse maternal outcomes

	Total (n = 97)	Gestational age at PPROM				p
		18-20	20-22	22-24	24-26	
	n (%)	21 (21.6)	19 (19.5)	28 (28.8)	29 (29.8)	
Maternal morbidity	54 (55.7)	16 (76.2)	13 (68.4)	12 (42.9)	13 (44.8)	0.04
Clinical chorioamnionitis	38 (39.2)	10 (47.6)	10 (52.6)	8 (28.6)	10 (38)	0.3
Placental abruption	2 (2.1)	0 (-)	1 (5.3)	1 (3.6)	0 (-)	0.5
Retained placentae (defined as need for winter curettage)	26 (26.8)	12 (57.1)	6 (31.6)	4 (13.8)	4 (13.8)	0.02
Postpartum hysterectomy	2 (2,1)	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3,4)	0.36
Maternal Sepsis	5 (5.2)	0 (-)	3 (15.8)	0 (-)	2 (6.9)	0.06

The same was observed in retained placentae analysis, where 57.1% of all women with midtrimester PROM between 20^{1/7} and 22^{0/7} weeks were submitted to WC, with a decrease in rate toward late midtrimester PPROM subgroup, showing no significant difference beyond 22^{1/7} weeks (p=0.02). We found no association between days of latency and risk of maternal complication/clinical chorioamnionitis (p=0.62/p=0.85, respectively).

Multivariate analysis has demonstrated that the independent predictor for adverse neonatal outcome was birthweight. Newborns weighing more than 750g have lower a mortality rate, with an area under the ROC curve of 0.85 (95% CI: 0.75-0.95) (Fig. 1).

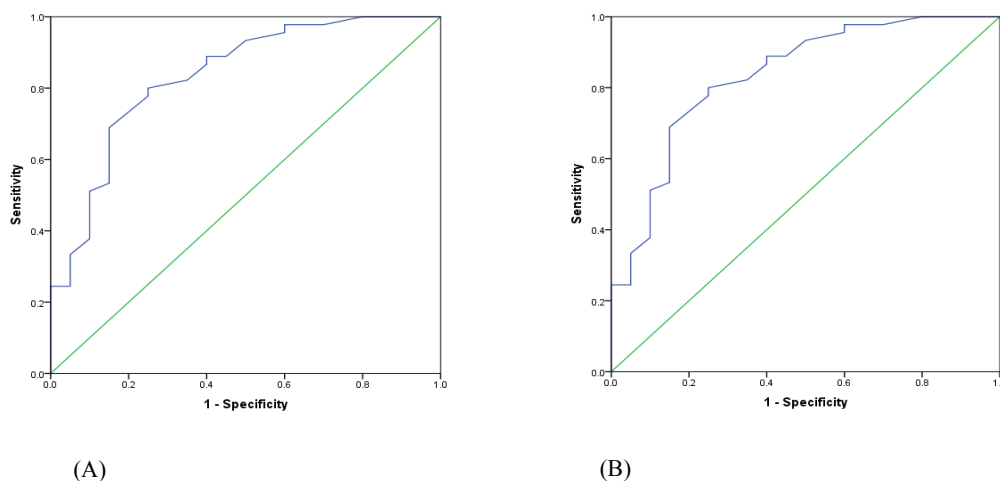


Fig. 1. (A) ROC curve describing birth weight (BW) as a predictor of mortality following pre-viable PROM. AUROC of 0.85 (95% CI: 0.75– 0.95). (B) ROC curve describing GA at birth as a predictor of mortality following pre-viable PROM. AUROC of 0.83 (95% CI: 0.72– 0.94).

Analyzing the neonatal morbidity group, a newborn with birthweight above 917g and gestation of at least 27 weeks at birth exhibited less risk to develop at least one severe morbidity, with an area under ROC curve of 0.80 (95% CI: 0.64-0.95) and 0.83 (95% CI: 0.69-0.98), respectively (Fig. 2).

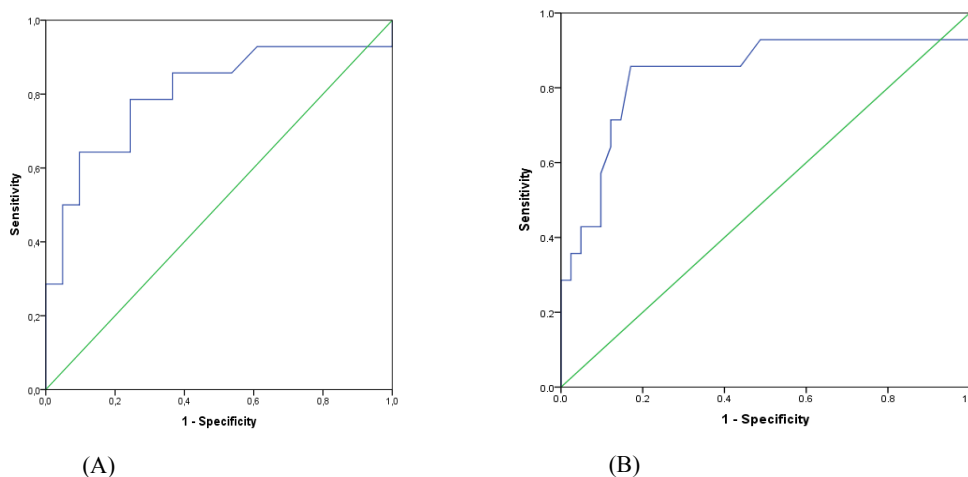


Fig. 2. (A) ROC curve describing birth weight (BW) as a predictor of morbidity following pre-viable PROM. AUROC of 0.80 (95% CI: 0.64– 0.95). (B) ROC curve describing GA at birth as a predictor of morbidity following pre-viable PROM. AUROC of 0.83 (95% CI: 0.69– 0.98).

Discussion

This study described the pregnancy outcomes associated with expectant management following PPRM before 26 weeks' gestation and demonstrated, firstly, that roughly 70% delivered a liveborn infant (67 out of 97), with survival a rate of 46% (45 out of 97); and, secondly, although the maternal morbidity seems to be higher (54 out of 97 cases), the expectant management does not increase the rate of severe maternal morbidities such as maternal sepsis, clinical chorioamnionitis, and placental abruption.

The neonatal outcomes presented in this cohort agreed to the results found in a recent systematic review for PPRM before viability, where the average live birth and take-home baby rate was 66% and 39.2%, respectively.⁸ More recent studies have reported similar outcomes.^{9,11-15}

These results allow us to conclude that prolonged intrauterine stay will improve the neonatal outcomes without increasing the risk for severe maternal morbidity. Although we did not find an association between latency period and

neonatal outcomes, we clearly demonstrated that there is a strong relationship between birthweight and improvement of neonatal outcome. This lack of an association between latency and neonatal outcome could be explained by the sample size and the perinatal losses. We had a higher prevalence of stillbirth and miscarriage, especially for the PPRM before 22 weeks.

Maternal complications

The maternal complications improve significantly with the advancement of the gestational age at which the PPRM occurred. The older the gestational age of PPRM, the better the maternal outcome. Nevertheless, there was no statistical difference for cases of severe maternal morbidity. The only difference found was for retained placentae (defined as need for WC). In addition, early midtrimester PROM (less than 22 weeks) was statistically associated with more retained placentae and need for WC.

It has been previously reported that midtrimester deliveries, especially with less than 23 weeks, had more association with retained placentae. It can also be added that 67% of all pregnancies with midtrimester PROM before 22 weeks had stillbirth/miscarriage.^{5,16} A recent systematic review showed an overall frequency of clinical chorioamnionitis of 47% and that complications such as retained placentae and curettage were found to be more common in midtrimester PROM before 20 weeks.⁸

Maternal infections, such as chorioamnionitis and sepsis, have an impact on neonatal outcomes, according other recent studies.^{6,13} Unfortunately, we could not find the same result in our analysis. One cause that can justify this

difference in results may be that cesarean section was the preferable route of delivery in almost 90% of all patients, constituting a possible-births bias in neonatal outcome analysis.^{12,14}

Hence, prolonging intrauterine length of stay was not associated with an increasing of maternal morbidities. In our analysis, we also did not find an influence of latency period days on the risk of developing any of the maternal complications studied, including clinical chorioamnionitis. The same results were reached in the subgroup with PROM before 22 weeks.

Neonatal outcome

Traditionally, when PROM occurs before fetal viability, there is an association with poor neonatal outcomes. However, contemporary studies have demonstrated that in an era of advanced neonatal care, outcomes for those neonates may be better than historically expected.

Taylor et al. (1984) described a live birth rate of 34% and 25% of neonates survival after PROM below 26 weeks.¹⁷ In 2009, a meta-analysis revealed a live birth rate of (68%)—similar to the live birth rate found in 2006—but better perinatal survival rate (44% *versus* 21%).⁴ The present study has agreed with the latter findings.

Despite advances in neonatal care and apparent improvement in neonatal outcomes, longer-term neonatal outcomes of children delivered following early midtrimester PPRM are largely unknown.

In our analysis, neonatal morbidities were present in 41 out of 67 (61.2%) live births, and neonatal mortality rate was 32.8%. Only 11 out of 67 (16%) live neonates survived without at least one morbidity. The most common neonatal

morbidities were ROP and BPD—38% and 34%, respectively—followed by IVH (22%), periventricular leukomalacia (8.9%), and necrotizing enterocolitis (5.9%). This is consistent with other papers in which the proportion of neonates who survived to discharge without morbidity was less than 30%.^{6,18-21}

This study did not find an association between the time of PPRM and the survival rates and neonatal morbidity. The same was described by Kiver et al., whose study differs from other studies about this issue.¹⁹ Neonatal survival rates did not significantly differ among the four groups studied; however, birthweight and GA at delivery show an impact on discharge rate from NICU and morbidity. The only independent predictor for survival rate was birthweight.

Severe oligohydramnios during midtrimester pregnancies inhibits a crucial phase of fetal pulmonary development and has been associated with lower perinatal survival rate.^{14,20} Recently, Sim et al. and Cobo et al. proposed that the average post-rupture amniotic fluid index (AFI) was higher for survivors compared to non-survivors and that anhydramnios at any time during the latency period were significantly associated with poor survival outcome.^{12,23} In our sample, there is a clear trend of the amniotic fluid amount correlating with latency period and neonatal maturity; unfortunately, our data were insufficient for statistical analysis.

Although the available data in our study showed that the survival rate was influenced by GA at birth and birthweight, we routinely aimed to deliver emerging clinical signs of infection. However, these findings confirm that counseling should be based on the fact that many of these pregnancies can be prolonged, that neonates born weighing more than 750g or with more than 25 weeks exhibit lower mortality rate, and beyond 920g or 27 weeks will have less chance to develop at least one morbidity without increasing the risk of maternal complications. Thus,

women should not be given a prognosis based only on GA at the time of PPRM or the estimated latency period; counseling should also include an ultrasound exam for estimated birthweight and the amount of amniotic fluid.

Finally, the most important limitation of this study is to be a retrospective cohort with only expectantly managed cases. However, once termination of pregnancy is not allowed according to the Brazilian law, the survival rates of this study are reliable and were not overestimated. Therefore, they could provide information for parents counseling about the risk of conservative management in this severe and specific clinical condition, highlighting maternal and neonatal outcome

Reference

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
2. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Previabie birth: executive summary of a joint workshop by the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1083-96.
3. Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RA, Farrell RM, Grobman WA, Resnik JL, Sciscione AC. Previabie birth: American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine care consensus. *Am J Obstet Gynecol* 2015 nov;213(5):604-14
4. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes nears limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:230-40.
5. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, Boggess KA, Manuck TA. Maternal morbidity after Previabie prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2017; 129(1): 101-6.
6. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes *Am J Obstet Gynecol*. 2014, september; 211(3):308.
7. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, Boggess KA, Manuck TA. Maternal Morbidity After Previabie Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2017 Jan;129(1):101-06.
8. Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med*. 2017 Jan 1;45(1):29-44.
9. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, Melamed N.
10. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):313-20.

11. ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician and Gynecologists Number 160: Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e1-14
12. Esteves JS, De Sá RA, Carvalho PR, Coca Velarde GC. Neonatal outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1108-12.
13. Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Aug 13:1-9.
14. Acaia B, Crovetto F, Ossola MW, Nozza S, Baffero GM, Somigliana E, et al. Predictive factors for neonatal survival in women with periviable preterm rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(16): 1628-34.
15. Hunters TJ, Byrnes MJ, Nathan E, Gill A, Pennell CE. Factors influencing survival in pre-viable preterm rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(9): 1755-34.
16. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, et al. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol* 2014;34:669–72.
17. Childress KM, Holloran-Schwartz MB, Wuebker H, Gavard J, Blaskiewicz R. The third stage of labor: a study of outcomes in the second trimester of pregnancy. *The Journal of reproductive medicine.* 2014;59(7-8):348-54.
18. Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol.* 1984;64:615–20
19. Deutsch A, Deutsch E, Totten C, Downes K, Haubner L, Belogolovkin V. Maternal and neonatal outcomes based on the gestational age of midtrimester preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1429–34
20. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich and Weichert A. Perinatal outcomes after periviable preterm rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J. Perinat. Med.* 2018 Jul 26;46(5):555-65.

21. Linehan LA, Walsh J, Morris A, Kenny L, O'Donoghue K, Dempsey E, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:25
22. Margato MF, Martins GL, Passini Junior R, Nomura ML. Previ- able preterm rupture of membranes: gestational and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:1529–34
23. Storness-Bliss C, Metcalfe A, Simrose R, Wilson RD, Cooper SL. Correlation of residual amniotic fluid and perinatal outcomes in periviable preterm premature rupture of membranes. *J. Obstet Gynaecol Can*. 2012 Feb;34(2):154-58
24. Cobo T, Munros J, Rios J, Ferreri J, Migliorelli F, Banos N, et al. Contribution of amniotic fluid along gestation to the prediction of perinatal mortality in women with early preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43 (2): 105-12.

7. CONCLUSÃO

Conforme exposto inicialmente, essa tese teve o intuito de contribuir para a análise das gestações acometidas por RPMO precoce, atentando para os desfechos perinatais, neonatais e maternos.

Com o passar dos anos, algumas modificações na forma de condução em especial na forma de aconselhamento desses casos foram realizadas. A possibilidade de estratificar, em um estudo, as idades gestacionais cujo evento ocorreu, permitiu maior clareza na análise dos resultados, e evitou a generalização dos achados finais. Tal forma de descrição foi exposta pela primeira vez em nosso primeiro artigo publicado em 2016 e realizada novamente em um estudo populacional Francês publicado em 2018⁴⁰.

Com esta forma de estratificação, identificamos o real panorama das gestações onde a RPMO aconteceu de forma muito precoce, e ainda, sua associação com o maior número de casos de retenção placentária com necessidade de WC. Dado possivelmente relacionado ao fato de gestações com menos de 23 semanas estarem mais associadas a retenção placentária e consequente necessidade de WC, e ainda de 67% destas gestações terem evoluído com natimorto ou aborto^{10,41}.

Não encontramos, uma associação entre o manejo conservador da RPMO abaixo de 26 semanas e o risco de corioamnionite, inclusive quando tentamos avaliar a associação desta morbidade materna com o tempo de latência. Ou seja, tempo prolongado de ruptura de membranas nestas gestações não representou aumento do risco de desenvolvimento de corioamnionite. Por

outro lado, nossa análise não teve como objetivo a identificação de fatores que podem ser considerados preditores desta forma de complicação.

Como uma avaliação geral e concordante com outros estudos, quanto mais precoce a idade gestacional da RPMO, maior foi chance desta gestação evoluir para uma perda, mais de 60% nos casos até 22 semanas e mais de 70% nos casos até 20 semanas. No entanto, apesar de exercer importante influência sobre os resultados perinatais, a idade gestacional da RPMO nestes casos não teve influência sobre os resultados neonatais.

A morbidade e a mortalidade neonatal permaneceram elevadas, sendo a primeira, presente em mais da metade dos nascidos vivos. Dentro deste grupo, a BDP e a ROP foram as mais frequentes, o que vem de acordo com os achados dos últimos anos^{17,31,32}.

Não identificamos associação entre a IG da RPMO com a taxa de sobreviventes e com a morbidade neonatal. O mesmo foi descrito por Kiver et al⁴², o que difere de outros estudos sobre o tema. A taxa de sobrevida neonatal não apresentou diferença significativa entre os quatro subgrupos, entretanto, o peso e a IG ao nascimento apresentaram impacto na taxa de sobrevida e morbidade. O único fator preditor independente para a sobrevida foi o peso ao nascimento.

Nossos achados confirmam o fato de que o aconselhamento das gestantes com RPMO abaixo de 26^{0/7} semanas deve ser baseado na informação de que existe benefício com o prolongamento da gestação, capaz de promover a redução na mortalidade e morbidade neonatal através do aumento do peso fetal e da idade gestacional ao nascimento, sem, no entanto, aumentar o risco de complicação materna.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2018 Oct 30. doi:10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M and Lawn J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iamns JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371: 75-84.
4. Lanky S., Friche AA., Silva AA, Campos D, Bitterncourt SD, Carvalho ML et al. Pesquisa nascer no Brasil: Perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém nascido. *Cd. Saúde pública*, 2014; 30 S192-207.
5. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345:760-5.

6. ACOG/SFFM Obstetric care consensus number 6. Periviable birth. American College of Obstetricians and gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct; 130(4):e187-99.
7. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1083-96.
8. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes nears limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:230-40
9. ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician and Gynecologists Number 160: Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e1-14.
10. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, et al. Maternal Morbidity After Previaible Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2017 Jan;129(1):101-06.
11. Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of

- preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med*. 2017 Jan 1;45(1):29-44.
- 12.** Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Nov; 22 (11):1051–6.
- 13.** Esteves Penha JS. Ruptura prematura de membranas em gestações pré-viáveis: avaliação dos resultados perinatais [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2013
- 14.** Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The Physiology of Fetal Membrane Rupture: Insight Gained from the Determination of Physical Properties. *Placenta* .2006 Nov-Dec; 27 (11-12): 1037-51.
- 15.** Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012 Mar; 39(1):65–76.
- 16.** Schuckler JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of membranes. *Semin perinatol*. 1996 Oct; 20(5):389-400.
- 17.** Morgato MF, Martins GLP, Junior RP e Nomura ML. Previabile preterm rupture of membranes: gestacional and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 2012; 285(6):1529-34.

- 18.** Esteves JS, Sá RA, Nassar PR, Velarde LG. Outcome in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM) between 18 and 26 weeks. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2016; 29(7):1108-12.
- 19.** Minge L, Fleming A, Bonebrake R. Management of premature rupture of the membrane then and now: are outcomes different? *Obstet Gynecol.* 2000 April; 95 (4 Suppl 1): 80S.
- 20.** Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library.* 2013 Dec 2; (12) CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.
- 21.** Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Park CH, Park JS et al. A New Antimicrobial Combination Prolongs the Latency Period, Reduces Acute Histologic Chorioamnionitis and Funisitis, and Improves Neonatal Outcomes in Preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar; 29(5): 707-720.
- 22.** Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, et al. Global, regional and national causes of child mortality: an update systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 2012; 379: 2151-6.
- 23.** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [internet]. Prematurity Research at the NIH. Feb 2008.

Disponível em: http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/documents/nih_prematurity_research_2008.pdf.

- 24.** Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre nascidos vivos – SINASC. 2016. Disponível em: www.datasus.gov.br.
- 25.** Schenone MH, Aguin E, Li Y, Lee C, Kruger M and Bahadho-Singh RO. Prenatal prediction of neonatal survival at the borderline viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec; 23 (12): 1413-8.
- 26.** Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes – a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun; 182: 1638-44.
- 27.** Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costele KL et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012 Dec; 445:e796.
- 28.** Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Deboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks gestational age: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013 Oct; 167:967-74.

- 29.** Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Mater Fetal Neonatal Med.* 2018 Aug; 13:1-9.
- 30.** Acaia B, Crovetto F, Ossola MW, Nozza S, Baffero GM, Somigliana E, et al. Predictive factors for neonatal survival in women with periviable preterm rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Nov; 26(16): 1628-34.
- 31.** Manuk TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2009 Jul ;114(1):29-37.
- 32.** Deutsch A, Deutsch E, Totten C, Downes K, Haubner L, Belogolovkin V. Maternal and neonatal outcomes based on the gestational age of midtrimester preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec; 23 (12):1429–34
- 33.** Down J, Permezel M. Pregnancy outcome following preterm rupture of the membrane at less than 26 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 1992 May; 32(2):120-4.
- 34.** Merce BM. Management of premature of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992 Jun; 19(2):339-50.

- 35.** Rib DM, Shere DM, Woods JR. Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of membranes below 26 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 1993 Sep; 10(5):339-51.
- 36.** Pierre AM, Bastos GZG, Oquendo R, Júnior Alencar CA. Repercussões Maternas e perinatais da Ruptura prematura de membranas. *RBGO.* 2003;25 (2): 109-14.
- 37.** Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care of extreme prematurity – Moving beyond gestational age. *N Eng J Med.* 2008 April; 358(17):1672-81.
- 38.** Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL. Fetal femur length as a predictor of menstrual age: sonographically measured. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 May; 138(5):875-882
- 39.** Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics.* 1993 May;91(5):969-75.
- 40.** Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix_L'Hélias L et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-

based study (EPIFAGE – 2). Am J Obstet Gynecol 2018 Sept; 219(3):298e.1 - e.14.

41. Childress KM, Holloran-Schwartz MB, Wuebker H, Gavard J, Blaskiewicz R.

The third stage of labor: a study of outcomes in the second trimester of pregnancy. J Reprod Med. 2014 Jul-Aug;59 (7-8):348-54.

42. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich and Weichert A. Perinatal outcomes

after periviable preterm rupture of membranes before 24 weeks of gestation. J. Perinat. Med. 2018 Jul 26;46(5):555-65.

ANEXO I

VARIÁVEIS CLÍNICO-OBSTÉTRICAS

- 1.Nome: _____ 2.Pront: _____
- 3.Data do Parto: _____ 4. Idade Mat: _____ 5. Gesta: _____ 6. Para: _____
7. Antecedente de Parto prematuro: Sim Não 9. IG – diagnóstico: _____
10. IG – parto : _____ 11. Tempo entre o diagnóstico e o parto : _____ dias
12. Infecção Materna Sim Não 13. Qual infecção? _____
14. ITU Sim Não 15. Tipo: _____
16. Tipo de parto: Parto normal Cesariana Parto a fórcepe
17. Intercorrências do parto : Sim Não 18: WC: Sim Não
- 19: HTA: Sim Não 20. Colonização cervical: Sim Não
21. Corioamnionite clínica: Sim Não
22. Corioamnionite histopatológica: Sim Não 23. Sepse: Sim Não
24. Corticóide ante-natal : Sim Não 25. ATB profilático : Sim Não 26. ATB terapêutico : Sim Não
27. Procedimentos invasivos : Sim Não 28. Qual? _____
29. Circlagem : Sim Não 30. Sangramento pré-ruptura: Sim Não

DADOS DA USG OBSTÉTRICA

31. EPF da 1ª USG: _____ 32. EPF da última USG: _____
33. IG na 1ª USG: _____ 34. IG da última USG: _____
35. Oligoidramnia na 1ª USG: Sim Não 36. Oligoidramnia na última USG: Sim Não

DADOS DO RN

37. Vitabilidade: Vivo Nati Abortamento 38. IG : _____ Ballard
39. Sexo: Masc Fem Indeterm 40. Peso RN: _____
41. CIUR: Sim Não
42. APGAR : 1º min _____ 5º min _____ 10º min _____
43. Necessidade de reanimação cardiopulmonar(SO) : Sim Não
44. Necessidade de Internação em UTI : Sim Não

SISTEMAS ACOMETIDOS (desfechos – período de internação em UTI)

45. **Neurológico:** 45.1 Convulsão : Sim Não 45.2
- USG transfontanela: HIC Sim Não 45.3 A.1: Grau _____
- 45.3 B: Leucomalácia: Sim Não
46. **Respiratório :** 46.1 Surfactante: Sim Não 46.2 Número de doses: _____
- 46.3 : Respirador: Sim Não 46.4: Displasia broncopulmonar: Sim Não
47. **Ocular:** 47.1 Retinopatia da prematuridade: Sim Não
48. **Gastro-intestinal :** 48.1 Enterocolite : Sim Não 49 .Mortalidade: Sim Não
50. Tempo de vida: __ dias 51. Causa mortis (CID 10) : __ 52. Permanência na UTI : __ dias.