

ARTIGO ORIGINAL

Resultados perinatais do uso profilático de Eritromicina na ruptura prematura pré-termo de membranas – Maternidade Carmela Dutra – Florianópolis/SC.Luiz Fernando Gonçalves¹, Sheila Koetker Silveira², Jorge Abi Saab Neto³**Resumo**

Objetivo: avaliar os resultados perinatais do uso profilático de estearato de eritromicina nas pacientes internadas na unidade de gestação alto risco da Maternidade Carmela Dutra (MCD), Florianópolis–SC, com diagnóstico de ruptura prematura pré-termo de membranas (RPM).

Métodos: estudo descritivo com análise de todas as pacientes internadas com o diagnóstico de RPM e com idade gestacional entre 20 semanas e 33 semanas e cinco dias. Foram excluídas da pesquisa gestantes com história de hipersensibilidade à eritromicina, com sinais clínicos e/ou laboratoriais de corioamnionite, que estavam em trabalho de parto ou que faziam uso de antibióticos no momento da internação. A amostra obtida entre 1º de abril de 2007 e 15 de maio de 2008 foi de 22 pacientes.

Resultados e conclusões: o tempo médio de latência foi de 12 dias. Não houve casos confirmados de corioamnionite. Uma (4,54%) gestante desenvolveu quadro de endometrite puerperal. Não houve óbitos maternos. Dois (9,09%) recém-nascidos desenvolveram sepse. A taxa de óbito neonatal foi de 13,63%. Apesar da nossa pequena casuística, o uso de eritromicina nas pacientes com RPM parece estar associado a uma diminuição na taxa de corioamnionite.

Palavras-chave: 1. Ruptura prematura de Membrana;
2. Antibioticoprofilaxia;
3. Eritromicina.

Abstract

Objective: The purposes of this study were to evaluate perinatal results of the prophylactic use of erythromycin to patients admitted in the high-risk gestation unit at Carmela Dutra Maternity Hospital, Florianópolis – SC with preterm premature rupture of membranes (PROM).

Methods: We performed a descriptive analysis of all patients with PROM and gestational age between 20 weeks and 33 weeks plus 5 days. Patients with erythromycin allergy, with chorioamnionitis signs or women who already being prescribed antibiotics were excluded from this study. Enrolment was from April 1, 2007, until May 15, 2008. Twenty-two women had been followed up in this study.

Results and Conclusions: The medium latency period was 12 days. There was not confirmed chorioamnionitis case. The occurrence of endometritis was 4,54%. There was not maternal death. The occurrence of neonatal sepsis was 9,09% and the occurrence of neonatal deaths was 13,63%. Despite our small casuistry, the prophylactic use of erythromycin seems to reduce the chorioamnionitis rate.

1 – Médico Residente em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Carmela Dutra - MCD.

2 – Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

3 – Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC e Supervisor do programa de Residência Médica – MCD.

Key-words: 1. *Premature rupture of membranes;*
2. *Antibiotic prophylaxis;*
3. *Erythromycin.*

Introdução

A ruptura prematura de membranas (RPM) ou amniorrexe prematura é a ruptura do âmnio antes do início do trabalho de parto. Quando ocorre com idade gestacional inferior a 37 semanas é considerada RPM pré-termo¹. A RPM pré-termo complica cerca de 3% das gestações e é responsável por aproximadamente um terço de todos os nascimentos prematuros².

O período de latência entre a ruptura das membranas e o nascimento é geralmente curto, sendo que 93% das pacientes com RPM antes de 34 semanas de gestação evoluem para o parto em menos de uma semana³.

Mulheres com RPM pré-termo têm um risco aumentado de desenvolver corioamnionite, que pode resultar da ascensão de bactérias pelo trato genital inferior antes do evento (causa da ruptura) ou após o evento (complicação da ruptura)⁴. Além disso, essas pacientes também estão expostas ao risco de endometrite puerperal em torno de 2 a 13%⁵, sepse 0,8% e óbito 0,14%⁶.

Quanto ao feto, ele está susceptível a complicações determinadas pelo oligodrâmnio (compressão fetal e compressão do cordão umbilical), pela corioamnionite e, sobretudo, pela prematuridade⁴. A idade gestacional (IG) no momento do parto acaba sendo o maior determinante da morbi-mortalidade fetal⁴.

O potencial de morbidade neonatal severa ou de mortalidade é baixo quando o parto ocorre entre 34 e 36 semanas de gestação⁷. Além disso, o manejo conservador em RPM após 34 semanas aumenta o risco de corioamnionite, diminui o pH no sangue do cordão umbilical e aumenta o tempo de hospitalização da mãe quando comparados à conduta ativa⁸.

Já nos casos de RPM entre 24 e 33 semanas de gestação, o nascimento imediato poderia acarretar complicações importantes em virtude da prematuridade. Exemplos disso são: síndrome das membranas hialinas, hemorragia periventricular e enterocolite necrosante. Por esse motivo, na ausência de indicação imperiosa ao nascimento imediato, deve-se adotar um manejo conservador dessa paciente.

Nas pacientes onde se adota uma conduta conservadora, empregam-se medidas de promoção da maturação pulmonar e monitoração do bem-estar fetal. Deve-se atentar para o risco de infecção intra-útero. Dúvidas recaem sobre a utilização de antibióticos profiláticos.

O estudo ORACLE⁹, maior trabalho já publicado sobre a antibioticoprofilaxia na ruptura pré-termo, assim como outros trabalhos¹⁰ e metanálises¹¹, demonstraram benefícios quanto à latência e a morbi-mortalidade neonatal quando da utilização de antibióticos profiláticos, em especial o estearato de eritromicina.

Nesse contexto surge o objetivo do nosso estudo: avaliar o desfecho perinatal do uso profilático do estearato de eritromicina nos casos de RPM pré-termo abaixo de 34 semanas admitidas em nosso serviço.

Métodos

Realizou-se estudo descritivo com análise de todas as pacientes internadas na unidade de gestação de alto risco da Maternidade Carmela Dutra (MCD), entre os dias 1º de abril de 2007 e 15 maio de 2008, com o diagnóstico de RPM pré-termo e IG entre 20 semanas (sem) e 33 semanas e 5 dias (d).

Os critérios de internação, interrupção da gravidez e a via de parto são os mesmos já praticados pela MCD¹ (interrupção da gravidez quando atingir IG de 34 semanas, na presença de sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção ou quando se diagnosticar comprometimento do bem-estar fetal) acrescido apenas da administração de estearato de eritromicina 500 mg por via oral (VO) a cada 6 horas, até a interrupção da gestação ou por um período máximo de 7 dias.

Foram excluídas da pesquisa gestantes com história de hipersensibilidade à eritromicina, com sinais clínicos e/ou laboratoriais de corioamnionite, que estavam em trabalho de parto ou que fizeram uso de antibióticos no momento da internação.

Informações referentes à IG, ao período de latência e aos sinais clínicos e laboratoriais de infecção (corioamnionite e endometrite), assim como variáveis ligadas às intercorrências neonatais, foram levantadas nesse estudo.

As variáveis categóricas foram descritas por meio de taxas, razões e proporções.

Corioamnionite foi definida como elevação da temperatura axilar (>37,8°) associada a dois ou mais dos critérios menores: Leucocitose superior a 15.000 células/

cm³ (com desvio à esquerda), taquicardia materna superior a 100 batimentos por minuto (BPM), taquicardia fetal superior a 160 BPM, dor em baixo ventre (desconforto uterino), líquido amniótico fétido ou trabalhos de parto espontâneo¹².

A simples associação de critérios menores, sem a presença de febre, foi interpretada como diagnóstico suspeito de corioamnionite.

A endometrite foi definida como a presença de febre, leucocitose, taquicardia materna associada à febre, dor uterina, secreção vaginal purulenta ou queda do estado geral no período puerperal¹³.

Já a presença de infecção no recém-nascido, a qual determinou o início da antibioticoterapia, foi diagnosticada pela elevação da Proteína C Reativa (PCR), por uma relação entre o número de leucócitos imaturos e os leucócitos totais superiores a 0,2, ou por hemocultura positiva.

Este estudo teve seu projeto avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta instituição.

Resultados

Foram estudadas 22 gestantes e 23 fetos. Um dos fetos foi a óbito intra-uterino em virtude das múltiplas mal-formações associadas ao quadro de RPM e por isso teve seus dados excluídos da amostra.

A média de idade entre as gestantes foi de 26 anos.

Não houve relatos de efeitos colaterais relacionados ao uso da eritromicina.

A média da IG no momento da RPM foi de 30 semanas. Uma (4,54%) gestante teve RPM abaixo de 24sem, 5 (22,72%) entre 24 e 28sem, 10 (45,45%) entre 28 e 32sem e 6 (27,27%) acima de 32sem.

A dilatação cervical no momento da internação era desconhecida em 5 (22,72%) pacientes. Dez (45,45%) tinham o colo grosso, fechado e posterior (CGFP), 4 (18,18%) entre 1 - 2 centímetros (cm), 2 (9,09%) entre 3 - 5cm e 1 (4,54%) superior a 5cm de dilatação.

Vinte e uma (95,45%) gestantes receberam corticoterapia após a internação.

O tempo médio de latência até o parto foi de 12d. (tabela 1).

A tabela 2 apresenta o motivo da interrupção da gestação entre as 22 pacientes.

O uso de antibióticos no período puerperal se fez necessário em 7 (31,81%) pacientes. (Gráfico 1).

Não houve casos de óbito materno.

O peso dos recém-nascidos (RN) variou de

655gramas (g) a 2550g com uma média de 1725g; todos apresentaram escore de APGAR e'' 7 no 5º minuto de vida, porém, 3 estavam entubados neste momento.

Não houve necessidade de suporte ventilatório em 7 (31,81%) RNs. Seis (27,27%) RNs receberam O2 inalatório por período inferior a 24 horas. A ventilação por pressão positiva foi empregada em 5 (22,72%) pacientes e a ventilação mecânica (VM) em 4 (18,18%) RNs, sendo que a associação VM e sepse ocorreu em apenas 1 (4,54%) RN.

Cinco (22,72%) RNs receberam surfactante exógeno no período neonatal. Esses mesmos pacientes apresentaram estudo ultra-sonográfico compatível com hemorragia intra-ventricular.

Não houve casos suspeitos e/ou confirmados de enterocolite necrosante.

O diagnóstico de infecção neonatal foi confirmado em 7 (31,81%) RNs. Apenas 2 (9,09%), desenvolveram sepse.

O tempo médio de permanência no Berçário de Alto Risco (BAR) foi de 19,7 dias.

Dezessete (77,27%) RNs receberam alta hospitalar. Dois (9,09%) foram transferidos para outros hospitais e 3 (13,63%) evoluíram para o óbito.

Tabela 1 - Distribuição das 22 gestantes segundo o tempo de latência, em número (Nº) e porcentagem (%).

LATENCIA	Nº	%
Zero -- 2 dias	3	13,63
2 dias -- 7 dias	7	31,81
7 dias -- 21 dias	11	50
> 21 dias	1	4,54
TOTAL	22	100

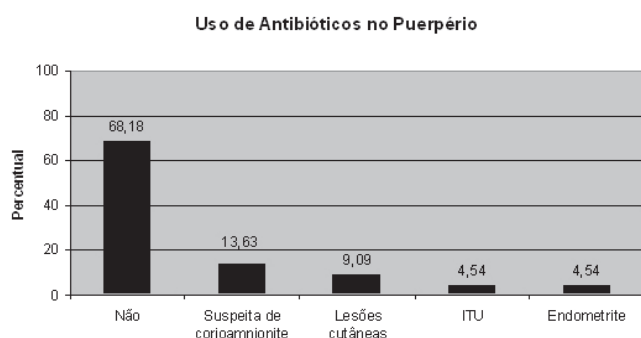
Fonte: SAME da MCD.

Tempo médio de latência: 12 dias

Tabela 2 - Distribuição das 22 gestantes segundo o motivo da interrupção da gestação, em número (Nº) e porcentagem (%).

MOTIVO DA INTERRUPTÃO	Nº	%
34 Semanas completas	8	36,36
Metrossístoles	5	22,72
Leucograma com desvio à esquerda	5	22,72
Metrossístoles + Leucograma com desvio a esquerda	1	4,54
Descolamento Prematuro da Placenta	1	4,54
Doença Hipertensiva Específica da Gestação Grave	1	4,54
Óbito fetal	1	4,54
TOTAL	22	100

Fonte: SAME da MCD.

Gráfico 1 – Uso de antibióticos no puerpério.

Discussão

Entre os diversos temas que suscitam discussões no manejo da RPM pré-termo, a antibioticoprofilaxia merece destaque. Mesmo após os bons resultados apresentados pelos principais estudos^{9,10}, o seu uso ainda não se incorporou à rotina de algumas das principais maternidades do país^{1,14,15}.

Em nosso estudo, a média da IG no momento da rotura foi de 30 semanas. Por questões óbvias, o prognóstico perinatal de fetos cuja RPM cursou com prematuridade extrema tende a ser mais reservado quando comparado aos RNs de 34 semanas.

É sabido que a prática do toque vaginal (TV), sobretudo quando realizado de forma repetitiva, aumenta a incidência de infecção ovular, além de diminuir o tempo de latência¹⁶. Apesar disso, 17 (77,27%) das pacientes avaliadas em nossa casuística foram submetidas a TV no momento da admissão.

O Consenso NHI¹⁸ demonstrou os benefícios da corticoterapia antenatal com redução da mortalidade de fetos prematuros. Essa prática é rotina na MCD¹, e foi aplicada a 21 (95,45%) pacientes. A paciente remanescente já havia recebido essa terapia na cidade de origem.

A TABELA 1 distribui as pacientes quanto ao período de latência. O tempo médio de latência foi de 12 dias. Esse valor é muito parecido ao apresentado em estudo anterior realizado na MCD¹⁷, no qual não foi utilizado a antibioticoprofilaxia, onde o tempo de latência foi de 11,9 dias.

O estudo ORACLE⁹, estudo randomizado com maior casuística já publicada sobre o tema, mostrou melhores resultados quanto à latência no grupo de pacientes que receberam eritromicina do que os encontrados no grupo que recebeu placebo. Essa diferença foi estatisticamente significativa quando o ponto de corte para o parto foi de

48 horas ($p=0,004$).

No trabalho de Jamundá *et al*¹⁷, 70,31% das gestantes desencadearam trabalho de parto espontâneo ou apresentaram sinais que justificavam a interrupção da gestação antes de 34 semanas, pela suspeita de infecção ovular.

Conforme exposto na TABELA 2, 11 (50%) gestantes do nosso trabalho desencadearam trabalho de parto espontâneo antes de 34 semanas e/ou apresentaram leucocitose com desvio escalonado à esquerda no hemograma. Esses achados, apesar de isoladamente não permitirem o diagnóstico de corioamnionite clínica, são achados que encorajam uma conduta ativa quanto à interrupção da gestação.

A corioamnionite histológica ocorre com uma frequência muito maior que corioamnionite clínica¹⁹. O diagnóstico histopatológico tem valor apenas discreto no manejo clínico destas pacientes¹⁹. A conduta adequada nos casos de corioamnionite clínica merece especial atenção. Patrick *et al*²⁰ demonstraram taxas significativamente maiores de morbidade neonatal nos casos de RPM pré-termo entre as mães que desenvolveram corioamnionite.

De acordo com os critérios adotados para o diagnóstico clínico de corioamnionite¹², não houve casos confirmados desta patologia em nosso estudo. Três (13,63%) pacientes apresentaram dois ou mais critérios menores para corioamnionite e foram classificadas como casos suspeitos da doença.

Em trabalho realizado na MCD¹⁷, o qual adotou critérios semelhantes para o diagnóstico de corioamnionite e não utilizou antibioticoprofilaxia, a taxa dessa complicação foi de 25%.

O estudo ORACLE⁹ não demonstrou diferença na prescrição de antibióticos no período puerperal entre as pacientes que receberam eritromicina profilática ou placebo após a ruptura. Apesar disso, observamos uma taxa inferior no uso de antibioticoterapia puerperal quando comparamos os resultados do nosso trabalho aos de Jamundá *et al*¹⁷: 31,81% x 48,4% (GRÁFICO 1).

Já a taxa de endometrite observado por Jamundá *et al*¹⁷ 3,1% foi inferior ao encontrado em nosso trabalho: 4,54%. Porém, ambas encontram-se abaixo do proposto pela literatura²¹, a qual estima uma taxa de endometrite em torno de 5 a 10% das pacientes com RPM pré-termo.

A puérpera que desenvolveu endometrite em nosso estudo foi submetida à curetagem uterina dias após o parto vaginal. Isso ocorreu após estudo ultra-sonográfico o qual evidenciou restos placentários na cavidade uterina.

O peso dos RNs variou de 655gramas (g) a 2550g com uma média de 1725g. Três (13,62%) foram considerados de extremo baixo peso²² sendo que o maior destes não ultrapassou 710 gramas de peso ao nascimento. Naturalmente, todos os fetos de extremo baixo peso estão mais susceptíveis às complicações próprias da prematuridade. Apesar disso, todos os RNs apresentaram escore de APGAR > 7 no 5º minuto de vida extra-uterina. É importante ressaltar que os RNs de extremo baixo peso já estavam entubados nesse momento.

Jamundá *et al*¹⁷, mesmo com uma taxa de RNs de extremo baixo peso inferior à nossa (7,8% x 13,62%), apresentou uma taxa de 18,7% de RNs com escore de APGAR d'' 7 no 5º '.

Outros dados relevantes dizem respeito à necessidade de suporte ventilatório e ao uso de surfactante exógeno. O estudo ORACLE⁹ demonstrou diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de surfactante entre o grupo de gestantes que recebeu o medicamento e o grupo controle (p= 0,02). Essa diferença também se fez presente quanto à necessidade de suporte ventilatório (p= 0,03).

No nosso trabalho, 5 (22,72%) RNs receberam surfactante exógeno e 4 (18,18%) foram submetidos à ventilação mecânica. Naturalmente, tratava-se dos fetos mais prematuros.

A prematuridade, por si só, acarreta diversas complicações. Algumas das mais temidas são a enterocolite necrosante, a hemorragia intraventricular e a sepse neonatal.

A enterocolite necrosante, fruto da isquemia esplâncnica associada à invasão bacteriana na luz intestinal, muito comum em fetos prematuros²³, não foi diagnosticada ou tampouco suspeitada entre os pacientes da nossa casuística.

Insultos perinatais tais como hipóxia, coagulopatias comuns aos prematuros, tocotraumatismos e a agentes infecciosos, associados à fragilidade e imaturidade do sistema vascular peri e intraventricular do prematuro, são as principais causas de hemorragia intraventricular²⁴.

Mercer *et al*¹⁰, assim como a metanálise de Egarther *et al*²⁴, mostrou redução nos índices de hemorragia intraventricular nos fetos cujas mães receberam antibioticoprofilaxia. Estes dois trabalhos também mostraram diferença estatisticamente significativa favorável às pacientes medicadas com antibióticos quanto ao diagnóstico de sepse neonatal (p<0,05).

No nosso estudo, 5 (21,72%) RNs desenvolveram

hemorragia intra-ventricular. Tratou-se, mais uma vez, dos RNs mais prematuros.

O estudo realizado por Jamundá¹⁷, também na MCD, mas sem a utilização de antibioticoprofilaxia, apresentou uma taxa de sepse neonatal de 14,06%.

A taxa de sepse neonatal encontrada em nosso estudo foi de 9,09% (2 casos). Ambos evoluíram ao óbito em menos de uma semana. Incorpora-se a estes dados um terceiro caso de óbito, decorrente de múltiplas malformações fetais, o que determina uma taxa de óbito neonatal de 13,63% (3 casos). Esse valor é superior ao apresentado por Jamundá *et al*¹⁷ a qual obteve uma taxa de óbitos de 10,93%.

Com este trabalho, avaliamos o uso do estearato de eritromicina nas pacientes com diagnóstico de RPM abaixo de 34 semanas. Observamos um tempo médio de latência de 12 dias e uma taxa de endometrite de 4,54%. Não houve casos confirmados de corioamnionite e tampouco casos de óbito materno. Além disso, constatamos uma taxa de sepse neonatal de 9,09% e uma taxa de óbito neonatal de 13,63%. Destes, 2 óbitos em decorrência de sepse 1 devido às múltiplas malformações.

Apesar da nossa pequena casuística, o uso profilático do estearato de eritromicina parece estar associado a uma redução nas taxas de corioamnionite quando utilizado nas pacientes com diagnóstico de ruptura prematura pré-termo de membranas.

Referências bibliográficas:

1. Neto JAS, Silveira SK. Manual de rotinas de ginecologia e obstetrícia da Maternidade Carmela Dutra. 1ª Ed. Florianópolis; 2006.
2. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991;77;343-7.
3. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346;1271-9.
4. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005;32;411-28.
5. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59;539-45.
6. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture

- of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3);794-802.
7. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178-93.
 8. Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(1 Pt 1);126-30.
 9. Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357; 979-88.
 10. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau G, *et al.* Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278;989-95.
 11. Egarter C, Leitich H, Karas H, *et al.* Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174;589-97.
 12. Newton ER. Preterm Labor, Preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2005;32; 571- 600.
 13. Sebastian Faro. Postpartum endometritis. *Clin Perinatol* 2005;32; 803-14.
 14. Zubaib M. *Obstetrícia*. Ed. Manole. Barueri, São Paulo 2008; p. 667-78.
 15. Freitas F, Costa SM, Ramos JG, *et al.* Rotinas em obstetrícia. Ed. Artmed, 5ª ed. Porto Alegre, 2006: p. 97-104.
 16. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36(4);795-808.
 17. Jamundá T. Estudo retrospectivo do tratamento conservador da amimniorrexis prematura pré-termo (Tese). Florianópolis: MCD; 2000.
 18. NHI Consensus Conference. Effect of cortisteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273; p.413-18.
 19. Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32; 287-96.
 20. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192; 1162-6.
 21. Duff P. Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1986;67;269-76.
 22. Carvalho AB, Brito AS, Bagatin AC, *et al.* Manual de atendimento o recém-nascido de risco. Secretaria do Estado da Saúde do Paraná. 2004.
 23. Srinivasan PS, Brandler MD, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2008; 35; 251-72.
 24. Egarter C, Leitich H, Karas H, *et al.* Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174;589-97.

Endereço para correspondência:

Luiz Fernando Gonçalves
Endereço: rua Lauro Linhares, 829 A1 – 104. Trindade,
Florianópolis – SC
CEP: 88033-000
E-mail: luiz.goncalves@unoesc.edu.br