

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**USO ROTINEIRO DE ANTIBIÓTICO EM PACIENTES COM RUPTURA
PREMATURA DAS MEMBRANAS E CONDUTA CONSERVADORA**

Fernanda Oliveira Castilhos

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**USO ROTINEIRO DE ANTIBIÓTICO EM PACIENTES COM RUPTURA
PREMATURA DAS MEMBRANAS E CONDUTA CONSERVADORA**

Fernanda Oliveira Castilhos

Orientador: Profa Edimárlei Gonsales Valério

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2021

Quem estará nas trincheiras ao teu lado?

- *E isso importa?*
- *Mais do que a própria guerra*

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marialma e Arnaldo Castilhos, por serem meus maiores exemplos de dedicação, disciplina e ética; por não medirem esforços para que eu tivesse uma excelente formação.

Ao meu noivo, Henrique Rasia Bosi, por sempre acreditar em mim, incentivar meu crescimento e apoiar as minhas decisões.

À minha dinda, Maristela Pacheco de Oliveira, por ter despertado em mim o amor pela Ginecologia e Obstetrícia.

À minha prima-irmã, Bruna Pacheco Fortes, por sempre me fazer sorrir, inclusive nos dias mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

À minha Professora Orientadora Edimárlei, por ter acreditado no meu potencial e guiado meus passos; por ter a sensibilidade de dizer exatamente o que eu precisava ouvir, no momento em que eu precisava ouvir; por ser amparo e inspiração. À ela, minha eterna gratidão.

À Professora Janete, pelos ensinamentos, por ter me acolhido e motivado desde o primeiro dia de residência; por ser um modelo de pessoa e profissional.

A todos os Professores, da Universidade de Caxias do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas lições, exemplos e inspiração.

À toda a equipe de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela parceria, convivência, oportunidades e ensinamentos.

Ao meu estatístico e amigo Gabriel Cardozo Muller, pelo auxílio constante, pela paciência e profissionalismo.

À todos colegas que auxiliaram na produção do artigo, pela parceria e ajuda constante.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS	6
2. LISTA DE FIGURAS	7
3. RESUMO	8
4. ABSTRACT	9
5. INTRODUÇÃO	10
6. REVISÃO DA LITERATURA	11
6.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA LITERATURA	11
6.2. MAPA CONCEITUAL	12
6.3. RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS PRÉ-TERMO	12
6.4. CONDUTA CONSERVADORA DE RPMP	16
6.5. USO DE ANTIBIÓTICOS NA CONDUTA CONSERVADORA	17
7. JUSTIFICATIVA	19
8. HIPÓTESES	20
8.1. HIPÓTESE NULA	20
8.2. HIPÓTESE ALTERNATIVA	21
9. OBJETIVOS	22
9.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	22
9.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	23
11. ARTIGO EM INGLÊS	27
Introduction	28
Methods	29
Results	31
Discussion	32
Conclusion	33
References	34
Supplementary files legends	37
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
13. PERSPECTIVAS	42
14. ANEXOS	44

1. LISTA DE ABREVIATURAS

RPM - Ruptura prematura das membranas

RPMP - Ruptura prematura das membranas pré-termo

IGs - Idades gestacionais

IG - Idade gestacional

d - dias

s - semanas

ACOG - The American College of Obstetricians and Gynecologists

EGB - Estreptococos do Grupo B

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RANZCOG - The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

h - horas

g - gramas

mg - miligramas

SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

NICE - National Institute of Health and Care Excellence

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

2. LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. MAPA CONCEITUAL

3. RESUMO

Introdução: Ruptura prematura das membranas amnióticas pré-termo (RPMP) é responsável por cerca de 30% dos nascimentos prematuros, estando associada à grande morbimortalidade neonatal. O uso de antibióticos na conduta conservadora parece aumentar o tempo de latência entre a RPMP e o nascimento, assim como melhorar desfechos maternos e neonatais. O benefício a curto e longo prazo, e o esquema ideal de antibiótico ainda permanecem controversos. Esse estudo busca demonstrar que o uso de antibióticos na conduta conservadora reduz a taxa de nascimentos nas primeiras 48 horas após a RPMP, aumentando o tempo de latência entre a RPMP e o nascimento,. **Método:** estudo observacional, de coorte retrospectiva em gestantes com RPMP tratadas de forma conservadora no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), de janeiro de 2012 a dezembro de 2019. Para o grupo que utilizou antibiótico, o esquema utilizado foi Azitromicina e ampicilina por 48 horas, seguido de amoxicilina por 5 dias - completando 7 dias de tratamento. **Resultados:** 145 participantes, 107 não utilizaram antibiótico (grupo 1), 38 utilizaram antibiótico (grupo 2). A taxa de nascimento em 48 horas foi significativamente menor no grupo com antibiótico (36 {33,64%} na grupo 1, vs. 6 {16%} no grupo 2, $p = 0,04$). **Conclusão:** O uso desse esquema de antibióticos reduziu a taxa de nascimentos em 48 horas, aumentando o tempo de latência entre a RPMP e o nascimento, com potencial benefício clínico pelo aumento da janela farmacológica para ação corticoterapia, entre outros.

Palavras-chave: Ruptura prematura de membranas pré-termo, tempo de latência, antibioticoterapia, morbidade neonatal.

4. ABSTRACT

Introduction: Preterm premature rupture of amniotic membranes (PPROM) is responsible for about 30% of premature births, being associated with great neonatal morbidity and mortality. The use of antibiotics in expectant management seems to increase the latency period between PPRM and birth, as well as improving maternal and neonatal outcomes. However, short and long term benefits, and the ideal antibiotics regimen remains controversial. This study seeks to demonstrate that the use of antibiotics in conservative management reduces the birth rate in the first 48 hours after PPRM, increasing the latency period between PPRM and birth.

Methods: Observational, retrospective cohort study in pregnant women with PPRM treated conservatively at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), from January 2012 to December 2019. For the group that used antibiotics, the scheme was Azithromycin and Ampicillin for 48 hours, followed by Amoxicillin for 5 days, completing 7 days of treatment.

Results: 145 participants, of which 107 did not use antibiotics (group 1) and 38 used antibiotics (group 2). The 48-hour birth rate was significantly lower in the antibiotics group (33.6% in group 1 vs. 16% in group 2, $p=0.04$).

Conclusion: The use of this antibiotics regimen reduced the birth rate in the first 48 hours, increasing the latency period between PPRM and birth, with potential clinical benefits due to the increase in the pharmacological window for corticosteroid action, among others.

Keywords: Preterm premature rupture of membranes, latency period, latency antibiotics, neonatal morbidity

5. INTRODUÇÃO

Ruptura prematura das membranas (RPM) é quando ocorre a ruptura espontânea das membranas fetais antes do trabalho de parto. RPM pré-termo (RPMP) é quando isso acontece antes das 37 semanas (1). A incidência de RPMP é de 3% nas gestações, sendo uma importante causa de prematuridade e podendo complicar $\frac{1}{3}$ das gestações que terminam em nascimento prematuro (2,3). Prematuridade, por sua vez, está associada à 35% das mortes neonatais, sendo um importante marcador de saúde pública (4). Menor idade gestacional e peso de nascimento são fatores de grande impacto no aumento da taxa de mortalidade infantil (5).

A etiologia da RPMP é multifatorial e muitas vezes idiopática. Infecção pode estar associada tanto como causa, quanto como consequência. Alguns microrganismos produzem toxinas que podem enfraquecer as membranas amnióticas, levando à ruptura prematura. Por outro lado, a infecção pode ser ascendente - secundária à ruptura - podendo causar endometrite, corioamnionite e até infecção fetal. (6) Alguns fatores de risco estão mais fortemente associados à RPMP, como sangramento na gestação atual, tabagismo, RPMP em outras gestações, e infecções do trato genital (7).

O manejo de pacientes com RPMP ainda é controverso, não existem evidências claras sobre a idade gestacional ideal para interrupção. Contudo, atualmente recomenda-se conduta conservadora entre as idades gestacionais (IGs) de 24 semanas (s) à 33s + 6 dias (d) - contanto que não haja nenhuma indicação de interrupção (1). A interrupção imediata está indicada para IGs acima de 34s ou na evidência de sinais de infecção materna e/ou fetal e/ou situação fetal não tranquilizadora. A interrupção é realizada, na maioria das vezes, com indução do trabalho de parto - caso não haja contra-indicação ao parto normal (8).

Nos casos de conduta conservadora, um assunto muito estudado é o uso de antibióticos. O uso rotineiro de antibióticos parece reduzir alguns parâmetros de morbidade tanto materna, quanto fetal, além de aumentar o período de latência entre a ruptura das membranas e o parto (9). O esquema ideal quanto a combinação, doses e tipo de antibiótico ainda não é bem estabelecido e necessita de mais estudos para melhores definições (6). O esquema recomendado pelo ACOG é uso de eritromicina, combinado com amoxicilina e ampicilina (1). Outros esquemas de antibióticos têm sido estudados, mostrando desfechos semelhantes (10–14).

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA LITERATURA

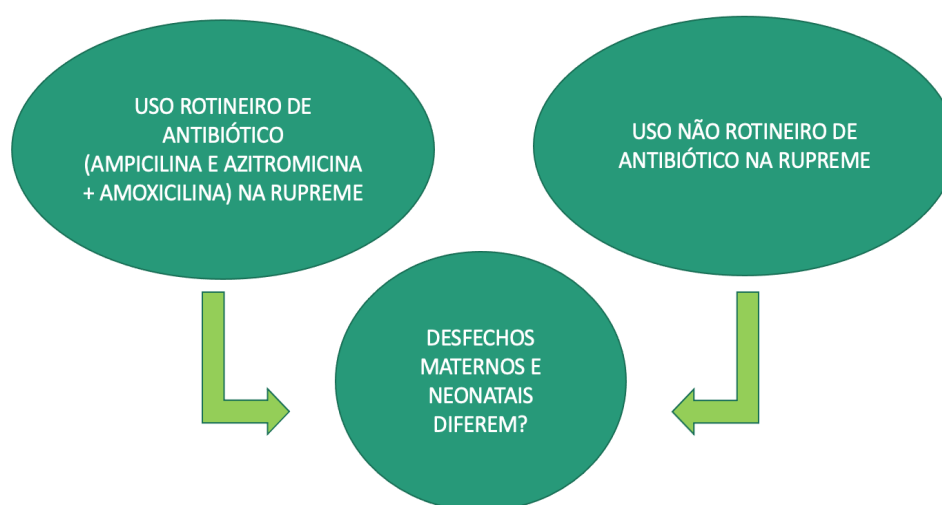
A busca de artigos para revisão da literatura foi realizada na base de dados Pubmed e Periódicos Capes, utilizando as seguintes palavras: (1) Preterm premature rupture of membranes and antibiotic therapy (2) Preterm premature rupture of membranes and latency period. Esta foi realizada entre os períodos de fevereiro de 2019 a agosto de 2020.

Tabela: Estratégias para localizar e selecionar artigos

PALAVRAS-CHAVE	PUBMED	PERIÓDICO CAPES
Preterm premature rupture of membranes and antibiotic therapy	516	2277
Preterm premature rupture of membranes and latency period	175	997

Inicialmente foram selecionados os artigos com as palavras-chaves e os demais foram selecionados das referências dos artigos da primeira busca e por serem considerados relevantes sobre o assunto.

6.2. MAPA CONCEITUAL



6. 3. RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS PRÉ-TERMO:

A RPMP complica 3% das gestações, sendo que aproximadamente 0,5% com IG < 27s, 1% com IG de 27s à 34s, e 1% com IG de 34s à 37s (15). Apresenta importante participação na prematuridade, podendo ser responsável por até 30% dos nascimentos prematuros (3). A incidência de prematuridade no mundo gira em torno de 11%, podendo chegar à 5% em alguns lugares da Europa, enquanto na África essa porcentagem chega à 18 (16). A mortalidade perinatal é um importante marcador do cuidado perinatal - pré-natal e neonatal. A mortalidade infantil, por sua vez, é importante marcador de qualidade de vida. (17) Ambas mortalidades estão fortemente associadas à prematuridade: quanto menor a idade gestacional, maior a taxa de mortalidade. Outro parâmetro de impacto no aumento da mortalidade é o baixo peso de nascimento. (18)

Existem alguns fatores de risco bem definidos para RPMP, contudo, grande parte das pacientes com essa afecção não possuem nenhum fator de risco identificado. (7,19) RPMP em outra gestação é um importante fator de risco. Estudos mostram que a taxa de recorrência de RPMP em uma próxima gestação varia de 13,5% à 32%, sendo que, em caso de recorrência, existe ainda um risco aumentado de nascimento prematuro antes das 28 semanas de IG. (20,21) Infecção do trato genital baixo está associada tanto à trabalho de parto prematuro, quanto RPMP. Sangramento pré-termo também aumenta esse risco, sendo que se o sangramento acontece em mais de um trimestre, esse risco é maior ainda. (19) Outros fatores de risco importantes são tabagismo, trauma e polidramnia. Inclusive alguns polimorfismos genéticos têm sido relacionados à infecção, inflamação e degradação do colágeno, fatores de risco potenciais para RPMP. (7,19)

A RPMP apresenta alguns riscos, tanto maternos quanto fetais. Complicações imediatas incluem prolapso e/ou compressão de cordão, até descolamento prematuro de placenta. Os principais riscos mais tardios são infecção, mortalidade materna e fetal (22). Oligodramnia ou anidramnia podem gerar consequências importantes e irreversíveis para o recém-nascido, como restrição e deformidade dos membros e hipoplasia pulmonar. Sepsis neonatal está associada à atraso do neurodesenvolvimento a longo prazo e inclusive paralisia cerebral. Os riscos da prematuridade, por sua vez, incluem distúrbios respiratórios de níveis variados, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, entre outras. (23)

O diagnóstico de RPM é, na maioria das vezes, clínico. A saída de líquido amniótico pelo colo uterino ou coletado em fundo de saco vaginal é patognomônico. Em casos de dúvida diagnóstica, podem ser realizados testes para auxiliar (24). O teste da nitrazina avalia o

aumento do pH vaginal na presença de líquido amniótico, contudo, é um teste que apresenta muitos falsos positivos, pois sangue, sêmen e algumas infecções vaginais também aumentam o pH. Outros testes laboratoriais também podem ser utilizados, como teste da proteína microglobulina alfa-placentária (AmniSure^R), teste da IGFBPB (proteína placentária 12 - Actim PROM^R), entre outros. Até procedimentos mais invasivos como amniocentese podem ser utilizados no diagnóstico. (25) Ultrassonografia obstétrica pode mostrar redução do líquido amniótico, contudo, não fecha diagnóstico, uma vez que existem outras causas de oligodramnia. (1)

Após o diagnóstico estabelecido, alguns fatores devem ser avaliados para definir a conduta a seguir. Deve-se procurar sinais de infecção fetal e materna, assim como descolamento prematuro da placenta. Uma vez excluídos sinais de infecção ou outro sinal claro de indicação de interrupção, como prolapso do cordão ou condição fetal não tranquilizadora, a conduta deve ser baseada na idade gestacional (IG). A IG ideal para interrupção ainda é um assunto controverso. O ACOG publicou em 2020 novas recomendações (vide tabela abaixo).

IG ≥ 37 semanas	Interrupção da gestação Profilaxia para Estreptococos do Grupo B (EGB) se indicado
IG 34 s a 36 s + 6d	Conduta expectante ou interrupção da gestação Considerar uso de corticoide Profilaxia para EGB se indicado
IG 24 s a 33 s + 6 d	Conduta conservadora Antibióticos para prolongar a gestação Corticoterapia Profilaxia para EGB se indicado
IG < 24 s	Aconselhamento da paciente Interrupção da gestação ou conduta expectante Considerar uso de antibióticos a partir de 20s Corticoterapia, tocolise, sulfato de magnésio para neuroproteção e profilaxia para EGB não são indicados antes da viabilidade fetal

Tabela adaptada do ACOG 2020(26)

Quando está indicada interrupção da gestação, existem duas opções iniciais: interrupção

por cesariana ou indução do trabalho de parto. Se não existe nenhuma contraindicação ao parto normal, a opção recomendada pelo ACOG é a indução do trabalho de parto. Contraindicações ao parto normal incluem:

- Duas ou mais cesáreas prévias com incisão transversa baixa ou uma com incisão longitudinal
- Miomectomia transmural prévia
- Avaliação fetal não tranquilizadora
- Placenta prévia ou vasa prévia
- Prolapso de cordão umbilical ou este precedendo a apresentação
- Apresentação anômala (feto pélvico ou transverso)
- Infecção por herpes ativa
- Carcinoma invasor do colo uterino

Uma vez excluídas contraindicações ao parto normal, as condições do colo uterino devem ser analisadas, pois são preditores importantes da resposta a indução do parto. Técnicas de amadurecimento do colo uterino, de forma geral, incluem métodos mecânicos (como sonda de Foley) e métodos farmacológicos (como misoprostol). Indução com métodos mecânicos, como sonda foley, ainda precisam de mais evidências para uso seguro em casos de RPM. Em casos de RPM a indução com misoprostol via vaginal mostrou-se tão eficaz quanto a ocitocina, sem diferença significativa em desfechos maternos ou fetais. (27) Misoprostol é uma opção aceitável principalmente em casos de colo desfavorável à indução. Um estudo, comparando ocitocina com misoprostol sublingual, mostrou tempo de indução até fase ativa semelhante entre os métodos, contudo, constatou menor tempo de fase ativa até o nascimento no grupo que foi utilizado misoprostol (28). A forma de indução recomendada pelo ACOG é com bomba de ocitocina. Para se considerar falha de indução e indicar cesariana, devem ser utilizadas pelo menos 12 à 18 horas de ocitocina sem evolução para trabalho de parto fase ativa. (1)

Quando ocorre a RPMP antes da viabilidade fetal, nos Estados Unidos as pacientes são aconselhadas sobre riscos e benefícios de uma conduta expectante em relação à interrupção da gestação e ambas condutas - expectante ou de interrupção da gestação - são oferecidas à paciente (1). No HCPA a interrupção só é permitida com feto morto. Cerca de 14% das pacientes com RPMP antes da viabilidade fetal param de perder líquido amniótico antes ou próximo da viabilidade e apresentam melhor prognóstico por isso (29). A morbimortalidade está associada ao volume de líquido amniótico residual, sendo pior o prognóstico quanto menor for o seu volume (30). Ruptura espontânea das membranas têm pior prognóstico, com maiores

taxas de mortalidade neonatal, quando comparada à ruptura iatrogênica, associada principalmente à amniocentese (31).

6. 4. CONDUTA CONSERVADORA DE RPMP:

A conduta conservadora geralmente consiste em avaliação periódica de sinais de infecção, descolamento prematuro de membranas, compressão de cordão umbilical e avaliação de bem estar fetal. Não existe consenso sobre a forma e periodicidade dessas avaliações. Ultrassonografias seriadas para avaliar crescimento fetal e monitorização regular dos batimentos cardíacos fetais são estratégias bem aceitas. Febre materna e aspecto do líquido amniótico são sinais que devem ser avaliados (1). Não existem evidências de que exames laboratoriais como leucograma e marcadores inflamatórios sejam úteis, uma vez que são inespecíficos na ausência de sinais clínicos de infecção (34).

O uso profilático de tocolíticos, indicado entre 24 à 34s, aumenta o período de latência, porém com maior risco de corioamnionite, e sem nenhum benefício em desfechos maternos e neonatais, por isso o seu uso não é recomendado (1,35). Uso único de corticoterapia tem sido associada com redução de mortalidade neonatal, disfunção respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante (36,37). Não existem dados suficientes para indicar ou não o uso de dose de resgate de corticoide (1). Sulfato de magnésio é indicado para neuroproteção, reduzindo de forma significativa paralisia cerebral, quando utilizado antes das 32s de IG (38). Gestantes pré-termo com feto viável são candidatas a utilizar antibioticoterapia profilática para EGB intraparto, com intuito de prevenir transmissão vertical da bactéria, independente de outros tratamentos já realizados. Na conduta conservadora, a pesquisa para EGB deve ser realizada. (1)

Ainda são poucos os estudos comparando manejo hospitalar versus domiciliar de pacientes com RPMP. Uma metanálise de dois estudos randomizados, comparando cuidado hospitalar e domiciliar, mostrou nenhuma diferença significativa nos desfechos maternos e fetais entre os grupos, todavia, evidenciou menor custo para o grupo de cuidado domiciliar. (39) A evidência continua fraca, e o risco de eventos graves fora do ambiente hospitalar existem, como atraso do diagnóstico de infecção, prolapso de cordão, trabalho de parto e nascimento. (40) A recomendação pelo ACOG é internação e acompanhamento hospitalar de pacientes com RPMP, assim que atingida a viabilidade fetal. (1)

6. 5. USO DE ANTIBIÓTICOS NA CONDUTA CONSERVADORA:

A infecção está fortemente associada com a RPMP, seja como causa ou consequência. Produtos bacterianos e citocinas pró-inflamatórias podem desencadear mudanças na anatomia das membranas amnióticas e ruptura das redes de colágeno, levando a ruptura prematura das membranas. Por outro lado, após a RPMP bactérias da flora vaginal colonizam rapidamente as membranas amnióticas, decídua, pele e mucosa fetal - o que pode desencadear infecções maternas e/ou fetais. (24)

O uso de antibióticos para pacientes com RPMP e conduta conservadora surgiu com o objetivo de reduzir infecções maternas e fetais e, por sua vez, retardar o início do trabalho de parto. Uma importante revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, comparando uso de antibiótico versus placebo, evidenciou diferenças significativas de desfechos maternos e neonatais. No grupo com uso de antibiótico houve redução das taxas de: corioamnionite, nascidos em menos de 48 horas e menos de 7 dias de latência, infecção neonatal, uso de surfactante, necessidade de uso de oxigênio no neonato, entre outros achados. (6)

O esquema de antibiótico a ser utilizado ainda permanece controverso, e sem dados suficientes favorecendo um ou outro esquema. Um antibiótico tem tido seu uso desencorajado, pois parece estar associado com aumento das taxas de enterocolite necrosante neonatal: amoxicilina associada à clavulanato. (6) Nem entre as principais diretrizes dos centros de referências mundiais existe um consenso quanto ao tipo de antibiótico, dose e posologia (vide tabela abaixo).

Estados Unidos ACOG 2018 (1)	Esquema inicial por 48 horas (hs) - endovenoso (EV): - Ampicilina 2 gramas (g) de 6/6 hs - Eritromicina 250 miligramas (mg) de 6/6 hs Seguido pelo esquema secundário por 5 dias - via oral (VO): - Amoxicilina 250 mg de 8/8 hs - Eritromicina 333 mg de 8/8 hs
Canadá SOGC 2009 (41)	Esquema inicial por 48 horas (hs) - EV: - Ampicilina 2 gramas (g) de 6/6 hs - Eritromicina 250 miligramas (mg) de 6/6 hs Seguido pelo esquema secundário por 5 dias - VO: - Amoxicilina 250 mg de 8/8 hs

	<p>- Eritromicina 333 mg de 8/8 hs</p> <p>Esquema alternativo:</p> <p>- Eritromicina 250 mg VO de 6/6 horas por 10 dias</p>
<p>Londres NICE / RCGO 2015 (42)</p>	<p>Esquema preferencial:</p> <p>- Eritromicina 250 mg VO de 6/6 horas por 10 dias</p> <p>Esquema alternativo:</p> <p>- Penicilina VO por 10 dias</p>
<p>Australia RANZCOG 2017</p>	<p>Esquema inicial por 48 horas (hs):</p> <p>- Amoxicilina 2 g EV de 6/6 hs</p> <p>- Eritromicina 250 mg VO de 6/6 hs</p> <p>Seguido pelo esquema secundário por 5 dias - VO:</p> <p>- Amoxicilina 250 mg de 8/8 hs</p> <p>- Eritromicina 500 mg de 8/8 hs</p> <p>Esquema alternativo:</p> <p>- Eritromicina 250 mg VO de 6/6 horas por 10 dias</p>

Os antibióticos mais utilizados nesse âmbito são drogas que buscam cobrir as bactérias associadas às principais complicações da RPMP. Macrolídeos, como azitromicina e eritromicina, cobrem principalmente as bactérias atípicas, como a *Ureaplasma urealiticum* (associada à corioamnionite) e *Chlamydia trachomatis* (associada à conjuntivite, pneumonia neonatal e displasia pulmonar). (13) Os betalactâmicos, como penicilina, ampicilina e amoxicilina, cobrem principalmente EGB, assim como a maioria dos bacilos gram negativos e alguns anaeróbios também. Maior parte dos esquemas de antibióticos já estudados incluem essas duas classes de antibiótico, com uma média de 7 dias de tratamento. (6)

Dentre as classes de antibióticos dos macrolídeos, a droga recomendada pelas principais diretrizes é a eritromicina. Contudo, o uso da azitromicina tem sido muito estudado, é uma droga com menor taxa de efeitos colaterais, administração mais fácil por ser via oral, frequentemente utilizado em dose única e menor custo financeiro do que a eritromicina. (14) Estudos comparando as duas drogas têm mostrado desfechos semelhantes entre os grupos, sem

diferença significativa em tempo de latência, incidência de corioamnionite e desfechos neonatais. (10,12) Uma recente metanálise multicêntrica retrospectiva comparou diferentes doses de azitromicina (dose única, 5 dias e 7 dias de tratamento) e eritromicina, evidenciando nenhuma diferença significativa nos desfechos entre os grupos, e não foi evidenciado nenhum benefício em estender a dose de azitromicina - atualmente recomendada na dose única de 1 grama. (43) Além da azitromicina, outros esquemas têm sido estudados, o que evidencia que ainda é uma área de muita controversa. (11,13,44)

7. JUSTIFICATIVA

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), atualmente, é realizada conduta conservadora em casos de RPMP entre as 24s e 33s + 6d semanas de gestação. O uso de antibiótico nesses casos nem sempre foi utilizado de forma rotineira. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o tempo de latência entre a RPMP e o nascimento, assim como desfechos maternos e fetais do uso ou não de antibiótico, em casos de conduta conservadora. Ademais, buscamos avaliar o esquema atual de antibioticoterapia utilizado no Hospital. Tendo em vista que é um assunto que ainda possui muitas divergências, e a eficácia dos antibióticos depende também de fatores populacionais, esse estudo busca avaliar os desfechos do uso desse esquema de antibiótico para uma população específica.

8. HIPÓTESES

8. 1. HIPÓTESE NULA:

O uso de antibióticos na conduta conservadora não altera o tempo de latência entre a ruptura das membranas e o nascimento.

8. 2. HIPÓTESE ALTERNATIVA:

O uso de antibióticos na conduta conservadora aumenta o tempo de latência entre a ruptura das membranas e o nascimento.

9. OBJETIVOS

9. 1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se existe diferença significativa, entre os grupos analisados (com ou sem uso rotineiro de antibiótico), na taxa de nascimento nas primeiras 48 horas após a ruptura prematura das membranas amnióticas pré-termo (RPMP).

9. 2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar se existe diferença significativa, nos grupos analisados, entre a taxa de nascimento nos primeiros 7 dias após a RPMP, taxa de corioamnionite (clínica ou no anatomopatológico da placenta), taxa de endometrite, sepse materna, necessidade de manejo adicional para hipotonia uterina, necessidade de internação em UTI neonatal, dias de internação em UTI neonatal, taxa de mortalidade neonatal antes da alta hospitalar, necessidade de suporte ventilatório, uso de surfactante, escore de APGAR, pneumonia neonatal, sepse neonatal (confirmada ou presumida), peso de nascimento, hemorragia intracraniana ou enterocolite necrotizante.

10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e1–14.
2. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Jun;54(2):307–12.
3. Taylor HG, Gerry Taylor H, Klein N, Minich NM, Hack M. Long-term Family Outcomes for Children With Very Low Birth Weights [Internet]. Vol. 155, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2001. p. 155. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.155.2.155>
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
5. Mathews TJ, MacDorman MF, Menacker F. Infant mortality statistics from the 1999 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2002 Jan 30;50(4):1–28.
6. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001058.pub2>
7. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study [Internet]. Vol. 163, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1990. p. 130–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90686-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90686-3)
8. Induction of Labor Compared with Expectant Management for Prelabor Rupture of the Membranes at Term. *N Engl J Med.* 1996 Jun 13;334(24):1615–1615.
9. Mercer BM. Antibiotic Therapy for Reduction of Infant Morbidity After Preterm Premature Rupture of the Membranes [Internet]. Vol. 278, *JAMA.* 1997. p. 989. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550120049032>
10. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep;124(3):515–9.
11. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):e54–6.
12. Comparison of Azithromycin versus Erythromycin for Prolongation of Latency in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes (Podcast). *Am J Perinatol* [Internet]. 2017 Nov 15; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1608850>
13. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaihong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm

- PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep;29(17):2727–37.
14. Finneran MM, Smith DD, Buhimschi CS. Cost Analysis of Azithromycin versus Erythromycin in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol.* 2019 Jan;36(1):105–10.
 15. van der Heyden JL. Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems [Doctoral Thesis]. Maastricht University; 2014.
 16. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications [Internet]. Vol. 379, *The Lancet.* 2012. p. 2162–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60820-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60820-4)
 17. Barfield WD, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Standard Terminology for Fetal, Infant, and Perinatal Deaths. *Pediatrics* [Internet]. 2016 May;137(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-0551>
 18. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep.* 2015 Aug 6;64(9):1–30.
 19. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk Factors for Preterm Birth Subtypes [Internet]. Vol. 9, *Epidemiology.* 1998. p. 279–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-199805000-00011>
 20. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1216–21.
 21. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers CV, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):1111–5.
 22. Weekes CR, Mahomed K. Management of pre-labour rupture of membranes at term - a survey of current practice in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Oct;50(5):428–31.
 23. Imankulova B, Aimagambetova G, Saiddildina L, Ukybassova T. Pregnancy Outcomes Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes: Retrospective Review of Cases in Three Institutions in Kazakhstan. *Cent Asian J Glob Health.* 2014 Jun 15;3(Suppl):222.
 24. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018 Jul 26;46(5):465–88.
 25. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis [Internet]. Vol. 41, *Journal of*

Perinatal Medicine. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2012-0247>

26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e80–97.
27. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for Labor Induction in Women With Term Premature Rupture of Membranes [Internet]. Vol. 106, *Obstetrics & Gynecology*. 2005. p. 593–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000172425.56840.57>
28. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;38(2):167–71.
29. Fortunato SJ, Welt SI, Eggleston MK Jr, Bryant EC. Active expectant management in very early gestations complicated by premature rupture of the fetal membranes. *J Reprod Med.* 1994 Jan;39(1):13–6.
30. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):1139–44.
31. Chauleur C, Rochigneux S, Seffert P, Chene G, Billiemaz K, Collet F. Neonatal outcomes and four-year follow-up after spontaneous or iatrogenic preterm prelabor rupture of membranes before 24 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):801–6.
32. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2018 Jul 26;46(5):555–65.
33. Shumway JB, Al-Malt A, Amon E, Cohlan B, Amini S, Abboud M, et al. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-28 weeks. *J Matern Fetal Med.* 1999 Jan;8(1):20–3.
34. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis [Internet]. Vol. 37, *Clinics in Perinatology*. 2010. p. 339–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.003>
35. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD007062.
36. Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal Corticosteroids After Preterm Premature Rupture of Membranes [Internet]. Vol. 54, *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011. p. 337–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0b013e318217d85b>
37. Battarbee AN. Use of Antenatal Corticosteroids in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):587-594. doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.004. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33121646.

38. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004661.
39. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14;(4):CD008053.
40. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol.* 1993 Jan;81(1):61–4.
41. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Sep;31(9):863–7.
42. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Preterm Labour and Birth.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
43. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin versus erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Mar 20; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.009>
44. Wolf MF, Miron D, Peleg D, Rechnitzer H, Portnov I, Salim R, et al. Reconsidering the Current Preterm Premature Rupture of Membranes Antibiotic Prophylactic Protocol. *Am J Perinatol.* 2015 Nov;32(13):1247–50.

11. ARTIGO EM INGLÊS

ROUTINE USE OF ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES IN EXPECTANT MANAGEMENT: YES OR NO?

Fernanda Oliveira Castilhos^{1,2}, Janete Vettorazzi^{1,2}, Daniela Vanessa Vettori^{1,2}, Gabriel Cardozo Muller³, Maria Carolina Bittencourt da Costa⁴, Mariana Sbaraini⁵, Edimárlei Gonsales Valério^{1,2}

¹Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas Bioquímica, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde.

⁴Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

⁵Programa de Pós Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Corresponding author

Prof. Edimárlei Gonsales Valério

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350/700 Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil

CEP 90035-903

Email: evalerio@hcpa.edu.br

Acknowledgements

Funding: No author has relevant financial or non-financial sponsorship to declare.

Competing interests: The authors declare no conflict of interest. All Authors listed on the title page have contributed significantly to the work, have read the manuscript, attest to the validity and legitimacy of the data and its interpretation, and agree to its submission to this journal.

Abstract

Introduction: Preterm premature rupture of amniotic membranes (PPROM) is responsible for about 30% of premature births, being associated with great neonatal morbidity and mortality. The use of antibiotics in expectant management seems to increase the latency period between PPRM and birth, as well as improving maternal and neonatal outcomes. However, short and long term benefits, and the ideal antibiotics regimen remains controversial. This study seeks to demonstrate that the use of antibiotics in conservative management reduces the birth rate in the first 48 hours after PPRM, increasing the latency period between PPRM and birth.

Methods: Observational, retrospective cohort study in pregnant women with PPRM treated conservatively at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), from January 2012 to December 2019. For the group that used antibiotics, the scheme was Azithromycin and Ampicillin for 48 hours, followed by Amoxicillin for 5 days, completing 7 days of treatment.

Results: 145 participants, of which 107 did not use antibiotics (group 1) and 38 used antibiotics (group 2). The 48-hour birth rate was significantly lower in the antibiotics group (33.6% in group 1 vs. 16% in group 2, $p=0.04$).

Conclusion: The use of this antibiotics regimen reduced the birth rate in the first 48 hours, increasing the latency period between PPRM and birth, with potential clinical benefits due to the increase in the pharmacological window for corticosteroid action, among others.

Keywords: Preterm premature rupture of membranes, latency period, latency antibiotics, neonatal morbidity

Running Title: ANTIBIOTICS IN PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

Introduction

Premature rupture of membranes (PROM) is when spontaneous rupture of fetal membranes occurs before labor. Preterm PROM (PPROM) is when this event happens before 37 weeks of gestation (1). PPRM is an important cause of prematurity that occurs in 3% of all deliveries, and is associated with 1/3 of all premature births (2,3). On the other hand, prematurity is associated with 35% of neonatal deaths, being an important public health marker (4). Lower gestational age and small birth weight are factors that are greatly associated with increased child mortality rate (5).

Management of patients with PPRM is still controversial, and there is no clear evidence on the ideal gestational age for termination of pregnancy. Nevertheless, expectant management between gestational ages (GAs) from 23-24 weeks to 33 weeks + 6 days is currently recommended. Between GAs of 34 to 36 weeks + 6 days, ACOG (1) considers possible both immediate interruption and expectant management, but there is no consensus regarding this conduct among the main guidelines around the world. Immediate interruption is indicated for GAs above 37 weeks, when there are signs of maternal and/or fetal infection, or non-reassuring fetal status. The interruption is performed, in most cases, with induction of labor - if there is no contraindication to vaginal delivery (6).

The etiology of PPRM is multifactorial and often idiopathic. Infection can be associated both as a cause and as a consequence; therefore, in cases of expectant management, the use of antibiotics is widely investigated. The routine use of antibiotics seems to decrease maternal and fetal morbidity, in addition to increasing the latency period between rupture of membranes and childbirth (7). The ideal combination of types of antibiotics and dosage is not yet well established and needs further studies to be elucidated (8). The regimen recommended by ACOG is of erythromycin combined with ampicillin and amoxicillin (1). However, other antibiotics regimens have been studied, showing similar outcomes (9-13).

The primary objective of this study is to evaluate the effectiveness of using Azithromycin and Ampicillin, followed by Amoxicillin, in reducing the birth rate in the first 48 hours after PPRM and increasing the latency time between PPRM and childbirth. Secondary objectives include evidence of a reduction in rates of chorioamnionitis, endometritis, perinatal morbidity and mortality, among others.

Methods

Observational, retrospective cohort study in pregnant women with PPROM treated expectantly at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul - Brazil, from January 2012 to December 2019. Possible participants were identified with PPROM, with gestational ages between 23 weeks and 33 weeks and 6 days, through the review of medical records. Women who were already using antibiotics at the time of PPROM and/or had used any antibiotics in the last 7 days were excluded. Fetuses weighing less than the 10th percentile at admission and/or with malformations were excluded since they were potential confounding factors in the analysis of neonatal data. Pregnant women with cervical cerclage, uterine malformations and/or multiple pregnancies were also excluded.

Participants were divided into two groups: group 1 did not receive any antibiotics and group 2 received antibiotics. The regimen used in group 2 was oral Azithromycin 1 gram (g) single dose with intravenous Ampicillin 2 g as the loading dose and 1 g every 6 hours for 48 hours as the maintenance dose, followed by Amoxicillin 500 mg every 8 hours for 5 days - completing 7 days of treatment.

The diagnosis of amniorrhexis was made by specular examination, and gestational age was calculated using the earliest ultrasound performed. Participants were followed according to hospital protocol. Group B streptococcus (GBS) was investigated with vaginal and rectal swab, except for those already considered colonized, with urinary infection by GBS in this pregnancy or with a previous child who had GBS infection. Fetal wellbeing was assessed with fetal biophysical profile and serial cardiotocography. Ultrasound and tests such as blood count and urine analysis were also serially performed to assess fetal growth and to investigate infection, respectively. Data were collected for all participants in the period between January 2012 and December 2019.

The expected difference in birth rate in the first 48 hours after PPROM was of 32% between the groups, as described by Grable et al. We calculated that enrollment of 108 participants (27 in the first group and 81 in the second group) would provide a power of 90% to detect this difference, with an alpha of 0.05. A great variability of this rate is found in the literature and is altered with the type of primary analyses that were made; however, we considered that this sample size was the minimum necessary to find a statistically significant difference considering a large effect size.

Analyses were performed using R Statistical Software (version 4.0.0, R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and RStudio (version 1.1.4 RStudio Team. RStudio: Integrated Development

for R. RStudio, Inc., Boston, MA). Numerical variables were evaluated for normality by histograms and by the Shapiro-Wilk test, and, excluding parametrization, the Mann-Whitney test was used for independent samples in order to determine differences between groups in latency and birth rates in a given time range. For all comparisons, odds ratios and their confidence intervals were calculated, and differences with a p value less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

From January 2012 through December 2019, 433 potential participants were identified. Among these, 226 were excluded for not having criteria for PPRM or having gestational age less than 23 weeks or more than 34 weeks. The remaining 207 women had a diagnosis of PPRM and expectant management was indicated, but 62 had potential confusion factors for the outcomes and were excluded (**Figure 1**). A total of 145 pregnant women were included: 107 did not receive antibiotics (group 1) and 38 received antibiotics (group 2). Baseline characteristics of each group with information obtained on hospital admission are shown in **Table 1**, showing similarity between the groups.

The 48-hour birth rate was significantly lower in the antibiotics group (n=36 [33.6%] in group 1, vs. 6 [16%] in group 2, p=0.04), as shown in **Table 2**. The 7-day birth rate was also lower in the antibiotics group (n=68 [63.5%] in group 1 vs. 18 [47%] in group 2, p=0.086), and the total latency time was higher (96 hours in group 1 vs. 192 hours in group 2, p=0.57), though without statistical significance. An analysis of the latency time data was performed without the outliers values identified by the ROUT method (with Q value set to 1%), with a statistically significant increase in the total latency time in the group that used antibiotics (76 hours in group 1 vs 168 hours in group 2, p=0.01 - **Figure 2**). Considering births that happened up to 15 days after PPRM, there was a significant difference between the two groups in the analysis of the Kaplan-Meier curve, with increased latency time in the group that received antibiotics (**Figure 3**).

No significant difference between groups was found for other outcomes described in **Table 2**, such as the need for admission to a neonatal ICU and/or days of hospitalization, APGAR in 1 and 5 minutes, pH and excess base in the newborn's blood gas analysis and birth weight. As for the mode of delivery, vaginal delivery was more frequent in the antibiotics group, with a significant difference (n=59 [55%] in group 1 vs. 29 [74%] in group 2, p=0.03). Caesarean indications are described in **Table 3** and are similar between groups.

Table 4 describes neonatal complications, and no significant difference was found between the groups. Six (5.6%) newborns with meningitis were identified in group 1, and none in the antibiotics group. Neonatal pneumonia was present in 11 newborns in group 1 (10.28%, $p=0.19$) and in 1 in group 2 (2.56%, $p=0.18$). There was also no difference in the outcome of necrotizing enterocolitis (10 newborns [9.35%] in group 1 vs. 2 [5.13%] in group 2, $p=0.51$). Maternal complications are also described in **Table 4**. Endometritis was found in six postpartum women in group 1 and none in the antibiotics group, but without statistical significance ($p=0.19$). There was also no significant difference between groups regarding maternal sepsis or the need for management of uterine atony. Anatomopathological examination of 123 placentas was performed, showing chorioamnionitis in 76 placentas, with no difference between groups.

Discussion

Our cohort study demonstrates an increased latency time between PPROM and birth in the group that received antibiotics, reducing the 48-hour birth rate. Some studies show similar results, with increased latency time with the use of antibiotics (14–16). However, to our knowledge, this is the first study using the antibiotics regimen of azithromycin and ampicillin, followed by amoxicillin, compared to not using antibiotics.

The main international guidelines recommend the combination of a beta-lactam antibiotic (penicillin, ampicillin and/or amoxicillin) associated with a macrolide (erythromycin) (1,17,18). Nevertheless, a recent meta-analysis concluded that data in this subject are still insufficient to determine the best antibiotic regimen (19). With the exception of amoxicillin + clavulanate, which increased the risk of necrotizing enterocolitis, no antibiotic regimen was found to be superior to the other (20). The combination that was administered in our study, using azithromycin, has been tested more recently and appears to be a good option, due to having a lower cost, easier administration (single oral dose) and reduced side effects when compared to erythromycin, with no difference in latency time between groups (9,13,21,22).

Compared to a study conducted by Kenyon et al, we found similar 48-hour birth rates in the group without antibiotics (35.6% vs. 33.6%, respectively); however, our study had a lower percentage of births in the first 48 hours in the group with antibiotics (33.0% vs. 16.0%). The same trend was found when comparing birth rates in 7 days, in the group without antibiotics (60.5% vs. 63.5%) and in the group with antibiotics (57.7% vs. 47.0%) (15). When evaluating average latency time, we found a longer latency time compared to those reported by Mercer et

al in both groups - without antibiotics (70 hours vs. 96 hours) and with antibiotics (146 hours vs. 192 hours) (23).

A 2013 Cochrane review showed that the use of antibiotics in PPRM reduced the rates of chorioamnionitis, abnormal brain ultrasound before hospital discharge, neonatal infection, and surfactant and oxygen use in the newborn (20). Among the many benefits of reducing the 48-hour birth rate after PPRM, which was demonstrated in this study, is the increase of the therapeutic window for administration of antenatal corticosteroids. Its use after PPRM is associated with a reduction in neonatal mortality, respiratory dysfunction, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis (24,25). Our study demonstrated lower rates of endometritis, pneumonia and neonatal meningitis in the group that used antibiotics, though without statistical significance. The fact that we did not find any difference in such maternal and neonatal outcomes can be explained by our small sample size, which is a limitation of the study. Due to the impossibility of conducting a prospective study with this design for ethical reasons, we suggest further retrospective studies with a larger sample size enrolled, in order to better evaluate maternal and neonatal outcomes.

Conclusion

In women with PPRM, the use of the antibiotics regimen consisting of oral Azithromycin 1 g single dose and intravenous Ampicillin 2 g as the loading dose and 1 g every 6 hours for 48 hours as maintenance, followed by Amoxicillin 500 mg every 8 hours for 5 days (total of 7 days of treatment), significantly reduced the 48-hour birth rate compared to not using antibiotics. Confirming previous findings, it also increased the latency time between PPRM and birth, with an important clinical benefit by increasing the pharmacological action window for corticotherapy.

References

1. [American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstet Gynecol. 2020 Mar;135\(3\):e80–97.](#)
2. [Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. Clin Obstet Gynecol. 2011 Jun;54\(2\):307–12.](#)
3. [Taylor HG, Gerry Taylor H, Klein N, Minich NM, Hack M. Long-term Family Outcomes for Children With Very Low Birth Weights \[Internet\]. Vol. 155, Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2001. p. 155. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.155.2.155>](#)
4. [Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012 Jun 9;379\(9832\):2162–72.](#)
5. [Mathews TJ, MacDorman MF, Menacker F. Infant mortality statistics from the 1999 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep. 2002 Jan 30;50\(4\):1–28.](#)
6. [Induction of Labor Compared with Expectant Management for Prelabor Rupture of the Membranes at Term. N Engl J Med. 1996 Jun 13;334\(24\):1615–1615.](#)
7. [Mercer BM. Antibiotic Therapy for Reduction of Infant Morbidity After Preterm Premature Rupture of the Membranes \[Internet\]. Vol. 278, JAMA. 1997. p. 989. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550120049032>](#)
8. [Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes \[Internet\]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001058.pub2>](#)
9. [Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2014 Sep;124\(3\):515–9.](#)
10. [Ehsaniipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2008 May;198\(5\):e54–6.](#)
11. [Matthew M Finneran, Ashley Appiagyei , Megan Templin, Heather Mertz. Comparison of Azithromycin versus Erythromycin for Prolongation of Latency in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes \(Podcast\). Am J Perinatol \[Internet\]. 2017 Nov 15; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1608850>](#)

12. [Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Sep;29\(17\):2727–37.](#)
13. [Finneran MM, Smith DD, Buhimschi CS. Cost Analysis of Azithromycin versus Erythromycin in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. Am J Perinatol. 2019 Jan;36\(1\):105–10.](#)
14. [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 Mar;166\(3\):794–802.](#)
15. [Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 2001 Mar 31;357\(9261\):979–88.](#)
16. [Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: A randomized, prospective, double-blind trial \[Internet\]. Vol. 163, American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990. p. 743–7. Available from: \[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\\(90\\)91060-p\]\(http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91060-p\)](#)
17. [Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes \(PPROM\): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. J Perinat Med. 2018 Jul 26;46\(5\):465–88.](#)
18. [Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N, INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Sep;31\(9\):863–7.](#)
19. [Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Jan;55\(1\):20–31.](#)
20. [Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes \[Internet\]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001058.pub2>](#)
21. [Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug;221\(2\):144.e1–144.e8.](#)
22. [Appiagyei A, Templin M, Mertz H, Finneran M. Comparison of Azithromycin versus Erythromycin for Prolongation of Latency in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes \[Internet\]. Vol. 34, American Journal of Perinatology. 2017. p. 1102–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603915>](#)

23. Mercer BM. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network [Internet]. Vol. 278, JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1997. p. 989–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.278.12.989>
24. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004454.pub3>
25. Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. Clin Obstet Gynecol. 2011 Jun;54(2):337–43.

Supplementary files legends

TABLE 1. Obstetric and demographic data of the women included in the study.

Data are presented as median [Interquartile range] or n (%). n, absolute frequency; %, relative frequency; PPROM, Preterm premature rupture of amniotic membranes.

DEMOGRAPHIC DATA AT ADMISSION		
ANTIBIOTICS USE	NO (n=107)	YES (n=38)
Age, years	26.0 [21.0, 33.0]	25.0 [20.0, 33.8]
Level of schooling		
Complete primary school	20 (18.7)	7 (18.4)
Incomplete elementary school	40 (37.4)	11 (28.9)
Complete high school	26 (24.3)	11 (28.9)
Incomplete high school	9 (8.4)	4 (10.5)
Complete higher education	3 (2.8)	1 (2.6)
Incomplete higher education	9 (8.4)	4 (10.5)
Race		
White	71 (66.4)	26 (68.4)
Black	20 (18.7)	9 (23.7)
Mixed	16 (15.0)	3 (7.9)
Number of prenatal care visits	4.0 [3.0, 6.0]	5.0 [3.0, 6.0]
Parity		
Nulliparous	37 (34.6)	12 (31.6)
Gestational age at PPROM		
23 weeks to 27 weeks + 6 days	21 (19.6)	10 (26.3)
28 weeks to 30 weeks + 6 days	21 (19.6)	5 (13.1)
31 weeks to 33 weeks + 6 days	65 (60.7)	23 (60.5)
Maternal comorbidities		
Gestational diabetes	6 (4.3)	9 (15.8)
Chronic hypertension	4 (2.8)	1 (1.8)
Urinary tract infection during this pregnancy	26 (18.4)	14 (24.6)
Previous premature labor	18 (12.8)	3 (5.3)
Inhibition of premature labor during this pregnancy	9 (6.4)	1 (1.8)
Previous PPROM	7 (5.0)	1 (1.8)
Smoking	23 (16.3)	5 (8.8)
Asthma	4 (2.8)	5 (8.8)
Psychiatric disorders	7 (5.0)	1 (1.8)
First Trimester Bleeding	6 (4.3)	0 (0)
Other maternal pathologies	31 (22.0)	17 (29.8)

TABLE 2. Partum and neonatal outcomes.

Data are presented as n (%) or md [Interquartile range]. N, absolute frequency; %, relative frequency; md, median; CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

Outcomes	GROUP 1 (No antibiotics)	GROUP 2 (With antibiotics)	p-value	OR/MW Estimate	95% CI
n	107	38			
Birth in the first 48 hours	36 (33.6)	6 (15.8)	0,04	0,37	0.14 - 0.99
Birth in the first 7 days	68 (63.6)	18 (47.4)	0,09	0,51	0.22 - 1.16
Latency period, hours	96 [27.5, 324.0]	192 [72.0, 324.0]	0,22	0,57	0.46 - 0.66
Vaginal delivery	59 (55)	29 (76)	0,03	2,6	1.07 - 5.85
1-minute APGAR	8 [5.8, 9.0]	8 [7.0, 8.0]	0,93	0,5	0.40 - 0.60
5-minutes APGAR	9 [8.0, 9.0]	9	0,34	0,45	0.36 - 0.55
Birthweight, grams	1935 [1503.8, 2133.8]	1900 [1507.5, 2142.5]	0,82	0,48	0.38 - 0.59
Arterial cord pH	7.31 [7.26, 7.35]	7.29 [7.25, 7.34]	0,62	0,47	0.35 - 0.58
Arterial cord base excess	-3 [-5.5, -1.8]	-4.2 [-6.1, -2.2]	0,25	0,43	0.32 - 0.55
ICU lenght of stay, days	20 [11.0, 43.0]	21 [14.0 - 33.25]	0,82	0,49	0.38 - 0.59

TABLE 3. Indications for cesarean section.

Data are presented as n (%). HIV, human immunodeficiency virus infection.

Indications for cesarean section	GROUP 1 (No antibiotics)	GROUP 2 (With antibiotics)
Breech presentation	10 (20.8)	4 (44.4)
Transverse lie position	3 (6.2)	0 (0.0)
HIV with unknown viral load	1 (2.1)	0 (0.0)
Previous cesarean section	8 (16.7)	0 (0.0)
Fetal distress	11 (22.9)	3 (3.3)
Cephalopelvic disproportion	0 (0.0)	1 (11.1)
Placental abruption	7 (14.6)	1 (11.1)
Failed induction	7 (14.6)	0 (0.0)

TABLE 4. Neonatal and maternal complications.

Data are presented as n (%). N, absolute frequency; %, relative frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

	GROUP 1 (n=107)	GROUP 2 (n=38)	p-value	OR	95% CI
NEONATAL COMPLICATIONS					
SURFACTANT USE	24 (22.4)	10 (26.3)	0,65	1,23	0.46 - 3.08
NEONATAL ICU HOSPITALIZATION	104	37	1	1,06	0.08 - 57.52
VENTILATORY SUPPORT	79 (73.8)	30 (78.9)	0,683	1,37	0.53 - 3.86
NECROTIZING ENTEROCOLITIS	10 (9.3)	2 (5.3)	0,659	0,54	0.05 - 2.72
PRESUMED NEONATAL SEPSIS	82 (76.6)	27 (71.1)	0,51	0,74	0.30 - 1.91
INTRACRANIAL HEMORRHAGE	11 (10.3)	6 (15.8)	0,38	1,58	0.44 - 5.11
NEONATAL PNEUMONIA	11 (10.3)	0 (0.0)	0,06	0,1	0.006 - 1.89
NEONATAL DEATH	6 (5.6)	3 (7.9)	0,69	1,43	0.21 - 7.03
MENINGITIS	6 (5.6)	0 (0.0)	0,309	0,2	0.01 - 3.68
CARDIORESPIRATORY ARREST	2 (1.9)	2 (5.3)	0,28	2,89	0.20 - 41.20
SEPTIC SHOCK	5 (4.7)	1 (2.6)	0,1	0,55	0.01 - 5.18
OTHER COMPLICATIONS	15 (14.0)	5 (13.2)	1	0,92	0.24 - 2.96
MATERNAL COMPLICATIONS					
CLINICAL CHORIOAMNIONITIS	28	9	0,83	0,87	0.32 - 2.20
CHORIOAMNIONITIS IN THE ANATOMOPATHOLOGICAL EXAM	54	22	0,4	1,46	0.58 - 3.88
ENDOMETRITIS	6	0	0,34	0,2	0.01 - 3.68
MATERNAL SEPSIS	1	0	1	0,92	0.03 - 23.14
ADDITIONAL HYPOTONIA MANAGEMENT	4	5	0,053	3,85	0.78 - 20.63

FIGURE 1. Inclusion and exclusion criteria flowchart.

PPROM, Preterm premature rupture of amniotic membranes.

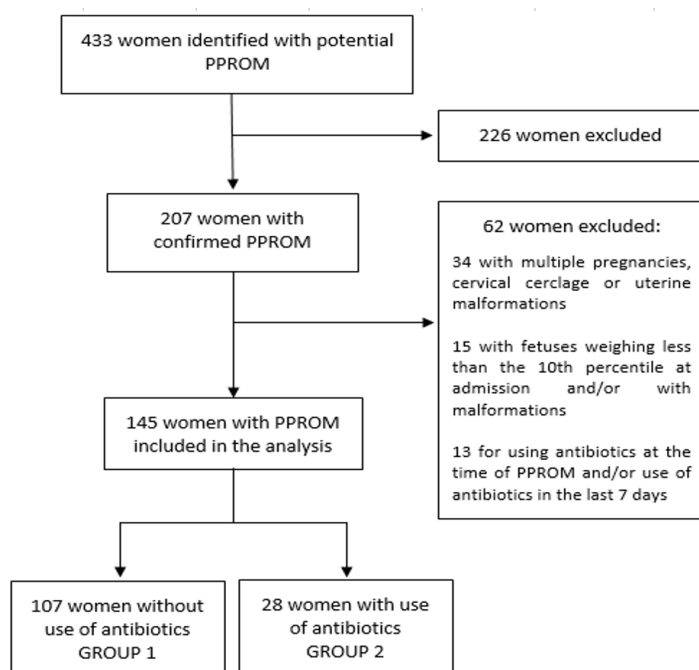


FIGURE 2. Boxplot of latency duration after PPRM, excluding outliers.

Antibiotics treatment vs no treatment, $p=0.02$ by Mann Whitney test.

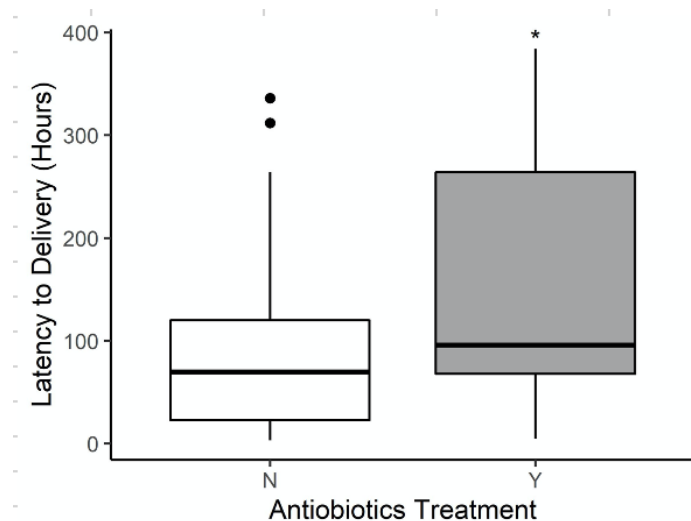
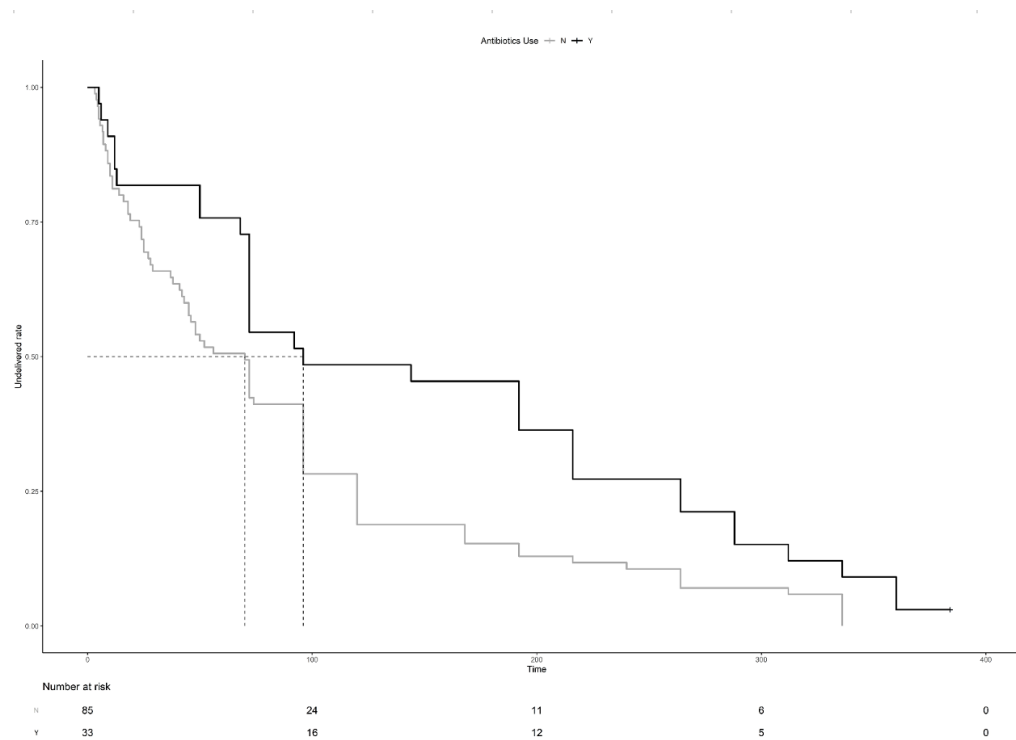


FIGURE 3. Kaplan Meier survival curves of latency period duration by antibiotic treatment up to 15 days after PPRM.

Log-Rank test weighted by Fleming-Harrington method, $p=0.01$. PPRM, Preterm premature rupture of amniotic membranes.



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RPMP é responsável por cerca de 30% dos nascimentos prematuros, estando associada à grande morbimortalidade neonatal. O uso de antibióticos na conduta expectante, no esquema Azitromicina 1 grama dose única e Ampicilina 2 gramas endovenosa como dose de ataque e 1 grama a cada 6 horas de manutenção por 48 horas, seguido de amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por 5 dias - completando 7 dias de tratamento, reduziu significativamente a taxa de nascimentos em 48 horas comparado ao não uso de antibióticos. Isto aumentou o tempo de latência entre a RPMP e o nascimento, com o benefício clínico pelo aumento da janela farmacológica para ação da corticoterapia.

13. PERSPECTIVAS

O esquema ideal de antimicrobianos no manejo expectante da RPMP ainda não está bem definido, não existe um consenso entre as principais diretrizes de obstetrícia. Nosso estudo avaliou o uso de azitromicina como macrolídeo de escolha, mostrando diferença significativa no tempo de latência quando comparado ao não uso de antibióticos. Mais estudos, como ensaios clínicos randomizados, são necessários para melhor avaliação desse esquema - que parece ser muito promissor, com menos efeitos adversos, mais acessibilidade e menor custo, quando comparado com a eritromicina como macrolídeo de escolha. Estudos com um número maior de pacientes são necessários, podendo demonstrar outros benefícios desse esquema - como alteração de desfechos neonatais.

14. ANEXOS

14. 1. ANEXO 1: INSTRUMENTO DE PESQUISA

O instrumento de pesquisa foi preenchido no Google formulários e foi acessado pelos participantes do projeto. Os dados abordados encontram-se na tabela abaixo.

DADOS GERAIS:		
Iniciais:	Prontuário:	Idade:
Telefone:	Escolaridade:	Cor:
GESTAÇÃO E DESFECHOS:		
No de consultas de pré-natal:	Paridade: G__P__C__A__	
Uso de antibiótico para RPMP? () SIM () NÃO		
Idade gestacional da RPMP:		
Idade gestacional do nascimento:		
Nascimento em menos de 48 horas de latência? () SIM () NÃO		
Nascimento em menos de 7 dias de latência? () SIM () NÃO		
Tempo total de latência:		
Uso de corticóide? () SIM () NÃO		
Dias de internação em UTI neonatal:		
Necessidade de internação em UTI neonatal: () SIM () NÃO		
COMPLICAÇÕES NEONATAIS E MATERNAS:		
() Sepsis neonatal confirmada	() Uso de surfactante	() Endometrite
() Necessidade de suporte ventilatório		() Enterocolite necrosante
() Infecção neonatal	() Hemorragia intracraniana	() Pneumonia neonatal

<input type="checkbox"/> Morte neonatal	<input type="checkbox"/> Sepses neonatal presumida	<input type="checkbox"/> Sepses materna
<input type="checkbox"/> Infecção ovular	<input type="checkbox"/> Endometrite	<input type="checkbox"/> Corioamnionite clínica
<input type="checkbox"/> Manejo adicional para hipotonia uterina	<input type="checkbox"/> Corioamnionite no AP placenta	<input type="checkbox"/> Outras complicações _____
PARTO:		
Data do parto:	Parto: <input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesariana	
Indicação da cesariana: <input type="checkbox"/> Falha de indução <input type="checkbox"/> Parada da descida <input type="checkbox"/> Parada da dilatação <input type="checkbox"/> Condição fetal não tranquilizadora <input type="checkbox"/> Descolamento prematuro de placenta <input type="checkbox"/> Outras		
RECÉM-NASCIDO:		
Prontuário RN:	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Peso de nascimento:
APGAR __/__	Gasometria pH	Gasometria EB
PATOLOGIAS MATERNAS:		
<input type="checkbox"/> DM1	<input type="checkbox"/> DM2	<input type="checkbox"/> DMG
<input type="checkbox"/> Pré-eclâmpsia	<input type="checkbox"/> ITU	<input type="checkbox"/> SIDA
<input type="checkbox"/> TPP prévio	<input type="checkbox"/> RPMP prévia	<input type="checkbox"/> HAS crônica
<input type="checkbox"/> HAS gestacional	<input type="checkbox"/> Tabagismo	<input type="checkbox"/> Outras _____