

Actualități în conduita terapeutică a ruperii premature și precoce a membranelor

Roxana Bohilțea^{1,2},
Natalia Turcan²,
Costin Berceanu³,
Șerban Nastasia^{1,4},
Ioniță Ducu²,
Monica Mihaela Cirstoiu^{1,2}

1. UMF „Carol Davila”
București

2. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență București

3. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie,
UMF Craiova

4. Spitalul Clinic
„Dr. Ion Cantacuzino”
București

Autor de corespondență:
Natalia Turcan
E-mail: napritcan@gmail.com

Abstract

Preterm and premature rupture of fetal membranes (PPROM) refers to membrane rupture before 37 weeks of gestation in the absence of labor. The frequency of association with premature birth is about 1/3 and the incidence in pregnant women is 3%. Under the conditions of lack of infection and under continuous antibiotic prophylaxis, the expectant management can prolong the pregnancy by about one week, the duration of prolongation being inversely proportional to the gestational age. For 14% of pregnancies at the viability limit, less than 24 weeks of gestation, complicated by membrane rupture, fluid loss will be self-limiting due to “restoring membrane integrity” by changes of the decidua and of the myometrium. A number of associated factors significantly affect the prognosis of these cases, namely: gestational age, presence or absence of fetal or maternal infection, presence of uterine contractions, fetal presentation, fetal status, fetal lung maturity, cervical status and maternity status. The reference decision in order to obtain the most favorable prognosis in the short and long term is the expectant approach or labor induction/caesarean delivery. Expectant management implies an increased risk of intrauterine infection, abruptio placentae and umbilical cord prolapse. The administration of corticosteroids in pregnancies between 24 and 34 weeks with PPRM aims to reduce neonatal death by respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, ulceronecrotic enterocolitis, and the need for ventilator support. Birth within the first 48 hours of presentation without being required by emergency obstetric conditions may be considered after counseling the future parents about the prognosis of premature delivery and after corticosteroid cure was applied for pulmonary maturation corresponding to pregnancy smaller than 34 weeks. The preferential approach of these cases, applied by the authors, is the expectant management respecting the above mentioned principles, which, observationally, provide a superior prognosis. The comparative retrospective analysis of both neonatal and maternal characteristics of pregnancies with PPRM supports the maximal possible prolongation of the evolution of pregnancies complicated with PPRM.

Keywords: PPRM, expectant management, chorioamnionitis

Rezumat

Ruperea prematură și precoce a membranelor fetale (PPROM) se referă la ruperea membranelor înainte de 37 de săptămâni de gestație, în absența travaliului. Frecvența de asociere cu nașterea prematură este de 1/3, iar incidența în populația femeilor gravide este de 3%. În condițiile lipsei infecției și sub profilaxie continuă antibiotică, managementul expectativ reușește să prelungească sarcina cu aproximativ o săptămână, durata de prelungire fiind invers proporțională cu vârsta gestațională. Pentru 14% din sarcinile aflate la limita viabilității, mai mici de 24 de săptămâni de gestație, complicate cu ruperea membranelor, pierderea lichidului se va autolimita, datorită „refacerii integrității membranelor”, prin modificări ale deciduei și miometrului. O serie de factori asociați impactează semnificativ prognosticul acestor cazuri, și anume: vârsta gestațională, prezența sau absența infecției fetale sau materno, prezența contracțiilor uterine dureroase, prezența fetală, statusul fetal, maturitatea pulmonară fetală, statusul cervical și gradul maternității la care se prezintă cazul. Decizia de referință în scopul obținerii celui mai favorabil prognostic, atât pe termen scurt, cât și lung, este de a aborda un management expectativ sau de inducere a travaliului/nașterii prin operație cezariană. Managementul expectativ implică un risc crescut de infecție intrauterină, dezlipire prematură de placentă și prolaps al cordonului ombilical. Administrarea corticosteroizilor antenatal în cazul sarcinilor cu vârsta gestațională între 24 și 34 de săptămâni și cu PPRM are scopul reducerii decesului neonatal prin sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară, enterocolită ulceronecrotică și reducerea perioadei de necesitate a suportului ventilator. Nașterea în primele 48 de ore de la prezentare, fără a fi impusă de condiții obstetricale de urgență, poate fi luată în considerare după consilierea viitorilor părinți privind prognosticul nașterii premature și după cura de corticosteroizi destinată maturării pulmonare, corespunzător sarcinilor mai mici de 34 de săptămâni. Abordarea preferențială a acestor cazuri de către autori este managementul expectativ, care pare să ofere un prognostic superior. Analiza statistică retrospectivă comparativă atât a factorilor neonatali, cât și materni caracteristici sarcinilor cu PPRM susține încercarea prelungirii maxim posibile a evoluției sarcinilor complicate cu PPRM.

Cuvinte-cheie: PPRM, management expectativ, chorioamniotită

Submission date:
15.04.2018
Acceptance date:
27.04.2018

Actualities in the therapeutic approach of preterm and premature rupture of membranes

Suggested citation for this article: Bohilțea R, Turcan N, Berceanu C, Nastasia Ș, Ducu I, Cirstoiu MM.

Actualities in the therapeutic approach of preterm and premature rupture of membranes. *Ginecologia.ro*. 2018;20(2):6-9.

Definiție și generalități

Ruperea prematură și precoce a membranelor fetale (PPROM) se referă la ruperea membranelor înainte de 37 de săptămâni de gestație în absența travaliului. Frecvența de asociere cu nașterea prematură este de 1/3, iar incidența în populația femeilor gravide este de 3%⁽¹⁾. Chiar dacă patogeniza completă a acestei condiții nu este deplin cunoscută, ipoteza unei cascade biochimice care disrupe integritatea membranelor, declanșată de un proces infecțios, inflamator, stres mecanic sau sângere, rămâne cea mai plauzibilă⁽²⁾. În majoritatea cazurilor de PPRM, istoricul medical este unul nesemnificativ, totuși, asocierea tabagismului, infecțiilor genitale în sarcină, metroragiei în sarcină sau antecedentelor de PPRM crește semnificativ riscul de PPRM al sarcinii curente⁽³⁾. Tabelul 1 conține principalii factori de risc și ponderea corespunzătoare acestora, conform ultimelor studii.

Clinic, pacienta cu PPRM va acuza pierdere vaginală de lichid amniotic în cantitate variabilă. Examenul de specialitate va evidenția pierderea de lichid amniotic spontană sau la efectuarea manevrei Valsalva. Folosirea instrumentarului steril (valve, specul) este imperativă. Tactul vaginal se recomandă a fi evitat, în scopul evitării declanșării travaliului și scăderii riscului de infecție⁽⁸⁾. Examenul ecografic va evidenția un indice al lichidului amniotic (AFI) scăzut în 50-70% din cazuri⁽⁹⁾.

În condițiile lipsei infecției și sub profilaxie continuă antibiotică, conform Mercer BM⁽¹⁰⁾, managementul expectativ reușește să prelungească sarcina cu aproximativ o săptămână, durata de prelungire fiind invers proporțională cu vârsta gestațională⁽¹¹⁾. Un management expectativ asociază riscul nașterii unui prematur expus corioamniotitei, ce implică un risc semnificativ de tulburări de neurodezvoltare.

Conduita terapeutică

Deși prelungirea evoluției sarcinii este posibilă într-un număr important de cazuri cu PPRM, totuși, travaliul se va declanșa la majoritatea pacientelor într-un scurt interval de timp ulterior prezentării, prelungirea sarcinii cu mai mult de o săptămână în acest context reușindu-se în mai puțin de jumătate dintre cazuri. Prelungirea sarcinii cu mai mult de 4 săptămâni este obținută doar pentru 12-27% din cazuri⁽¹²⁾. Administrarea corticosteroizilor la limita viabilității fetale este justificată dacă se anticipează prelungirea sarcinii cu cel puțin 7 zile și familia insistă pentru suport neonatologic, după explicarea tuturor riscurilor și a prognosticului corespunzător vârstei gestaționale.

În plus, față de vârsta gestațională, o serie de alți factori asociați impactează semnificativ prognosticul acestor cazuri, și anume: prezența sau absența infecției fetale sau materne, prezența contracțiilor uterine dureroase, prezenta fetală, statusul fetal, maturitatea pulmonară fetală, statusul cervical și gradul maternității la care se prezintă cazul.

Decizia de referință în scopul obținerii celui mai favorabil prognostic, atât pe termen scurt, cât și lung, este de a aborda un management expectativ sau de a induce travaliul/nașterea prin operație cezariană.

1. Managementul expectativ

Contrar ipotezei menționate, privind riscul dezvoltării deficitare neuropsihice pe care îl are prematurul expus corioamniotitei, rezultatul unui studiu recent privind impactul prelungirii sarcinii cu PPRM asupra evoluției nou-născuților prematuri arată un prognostic neonatal favorabil al acestora⁽¹³⁾ și reducerea semnificativă a morbidităților legate de vârsta gestațională. Pe de altă parte, un management expectativ implică un risc crescut de infecție intrauterină, dezlipire prematură de placenta și prolaps al cordonului ombilical. Prin urmare,

Tabelul 1 Principalii factori de risc ai PPRM

Autori	Factor de risc	Riscul asociat
Mercer B.M. și colab.1999 ⁽⁴⁾	Antecedente de PPRM	Rata de recurență de 13,5% (RR 3,3; 95% CI; 2,1-5,2)
Parry S. și colab. 1998 ⁽⁵⁾	Infecția tractului genital	Factorul de risc cel mai frecvent asociat Corioamniotita este frecvent asociată PPRM Mediatorii inflamatori rezultați în urma infecției produc slăbirea rezistenței membranelor
Committee on Underserved Women, Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 721, 2017 ⁽⁶⁾	Tabagismul în sarcină	Risc crescut de 2-4 ori
Berkowitz G.S. și colab. 1998 ⁽⁷⁾	Metroragia în sarcină	Prezentă pe parcursul a mai mult de un trimestru, crește riscul de PPRM de 3-7 ori
	Alții	Polihidramnios Traumatism acut Polimorfisme genetice legate de infecție, inflamație sau degradarea colagenului

succesul managementului expectativ este condiționat de următoarele elemente esențiale:

- Administrarea corticosteroizilor antenatal în cazul sarcinilor cu vârstă gestațională între 23 și 34 de săptămâni și PPRM, în scopul reducerii decesului neonatal prin sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară sau enterocolită ulcero-necrotică și al reducerii perioadei de necesitate a suportului ventilator⁽¹⁴⁾. Pentru sarcinile mai mari de 34 de săptămâni, cu risc crescut de naștere pe parcursul următoarelor 7 zile și PPRM de peste 14 zile, este justificată administrarea de betametazonă în doză unică⁽¹⁵⁾. Conform studiilor ce au urmărit prognosticul pe termen lung al nou-născuților din sarcini cu PPRM, curele repetate de corticosteroizi îmbunătățesc prognosticul pe termen scurt fără a avea impact negativ pe termen lung⁽¹⁶⁾. Cu toate acestea, din recomandările American College of Obstetricians and Gynecologists 2018 privind administrarea corticosteroizilor în sarcină sunt excluse sarcinile cu PPRM⁽¹⁷⁾.
- Screeningul infecțiilor este obligatoriu și implică, pe lângă testarea infecțiilor cu transmitere sexuală (HIV, sifilis, *Chlamydia*, gonoree), hepatitele B și C și testarea pentru streptococul de grup B în momentul internării. Testarea pentru vaginoză bacteriană și *Trichomonas vaginalis* poate fi efectuată în funcție de posibilități.
- În contextul unei nașteri iminente, având suspiciunea unei infecții cu streptococ de grup B, se impune chemopprofilaxia cu ampicilină (2 g/6 h, opt cure) urmată de amoxicilină+azitromicină p.o. 7 zile.
- Profilaxia antibiotică are scopul de a reduce riscul infecției materne și fetale și, implicit, declanșarea travaliului. Eficacitatea terapiei antibiotice profilactice a fost pusă în evidență în 2013, prin revizuirea a 22 de studii privind terapia antibiotică în PPRM⁽¹⁸⁾. Astfel, prin profilaxie antibiotică se obține o reducere semnificativă a incidenței corioamniotitei, a infecțiilor neonatale, necesității surfactantului și oxigeno-terapiei, se reușește prelungirea sarcinii și respectiv un status cerebral mai favorabil al nou-născutului la externare⁽¹⁸⁾. Conform aceluiași studiu, există o asocieră între administrarea de amoxicilină-clavulanat și creșterea riscului de enterocolită ulcero-necrotică. Antibioticele recomandate sunt azitromicină 1 g p.o. la internare, doză unică, plus ampicilină 2 g/6 h – 8 cure, urmată de amoxicilină 500 mg x 3/zi p.o., 5 zile. Acest regim acoperă un spectru patologic foarte larg, inclusiv ureaplasma, *Chlamydia trachomatis*, streptococul de grup B, bacili gram-negativi și unii anaerobi. Alternativ, poate fi asociată eritromicina ampicilinei și amoxicilinei⁽⁹⁾. Deși au fost propuse noi scheme de tratament, incluzând claritromicina, ceftriaxona și metronidazolul, până în prezent nu există o schemă de tratament standardizată. În cazul alergiei la peniciline cu risc scăzut de anafilaxie, poate fi folosită cefazolina 1 g/8 h – 6 cure i.v., urmată de cefalexină 500 mg x 4/zi p.o. 5 zile+azitromicină 1 g p.o., doză unică. În cazul alergiei la peniciline cu risc crescut de anafilaxie, este recomandat următoarea schemă: clindamicină 900

mg/8 h i.v. – 6 cure, plus gentamicină 5 mg/kgc i.v./24 h, două cure, urmată de clindamicină 300 mg p.o./8 h 5 zile+azitromicină 1 g p.o. doză unică.

- Tocoliza este esențială în primele 48 de ore de PPRM pentru a permite administrarea corticosteroizilor. Recomandările actuale susțin administrarea terapiei tocolitice doar pentru 48 de ore și neutilizarea tocoliticelor în caz de travaliu avansat (dilație peste 4 cm), corioamniotită, dezlipire prematură de placentă, status fetal incert sau risc crescut de prolabare de cordon ombilical. La baza acestei recomandări este revizuirea trialurilor randomizate, efectuată de Mackeen A.D. și colab.⁽¹⁹⁾, care a evidențiat prelungirea vârstei gestaționale prin terapie tocolitică, dar și creșterea numărului de cazuri de corioamniotită și absența unei diferențe semnificative statistic legate de mortalitatea și morbiditatea perinatală. Referitor la aceste date, sunt de menționat numărul mic de paciente incluse în aceste trialuri și diferențele de abordare terapeutică, respectiv administrare sau nu de corticosteroizi și/sau antibioterapie.
- Suplimentarea progesteronică este considerată a fi ineficientă, nereușind să prelungească sarcina sau să îmbunătățească prognosticul neonatal⁽²⁰⁾.
- Spitalizarea este recomandată tuturor cazurilor de PPRM, repaus la pat și implicit tromboprofilaxia cu heparină cu greutate moleculară mică, ce va fi oprită, preferabil, cu 48 de ore anterior nașterii⁽²⁰⁾.
- Monitorizarea clinică, paraclinică și ecografică, cardiocografică și profilul biofizic la intervale regulate de timp oferă clinicianului date suficiente privind statusul matern și fetal. Sensibilitatea cardiocografiei și cea a profilului biofizic privind predictibilitatea infecției sunt foarte reduse, 39% și respectiv 25%⁽²¹⁾.

2. Nașterea imediată

Este impusă de situații în care statusul fetal se poate deteriora rapid, cum ar fi suspiciunea de dezlipire prematură de placentă, infecția intrauterină, riscul crescut de prolaps de cordon sau scor biofizic modificat cu test non-stres non-reactiv, în special după săptămâna a 32-a de gestație⁽²²⁾.

Nașterea în proximitatea prezentării, fără a fi impusă de condițiile obstetricale ce necesită o naștere de urgență, poate fi luată în considerare după informarea viitorilor părinți privind avantajele și dezavantajele nașterii fătului prematur și după efectuarea curei de corticosteroizi destinate maturării pulmonare, cores-punzătoare sarcinilor mai mici de 34 de săptămâni. Dacă se constată că sarcina este datată corect și este instituită cura de corticosteroizi, poate fi luată în calcul declanșarea nașterii. Testarea lichidului amniotic pentru a determina maturarea pulmonară prin amniocenteză nu este recomandată de rutină⁽²³⁾. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomandă nașterea imediată pentru toate sarcinile cu PPRM mai mari de 34 de săptămâni de gestație corect datate⁽²⁴⁾.

Tendința folosită frecvent în practica personală este de a încerca prelungirea vârstei gestaționale până la 37 de săptămâni de gestație. În scopul obiectivării conduitei

abordate, menționăm metaanaliza recentă condusă de Bond D.M.⁽²⁵⁾, a cărei concluzie este că managementul expectativ este mai favorabil prognosticului matern și fetal în cazul sarcinilor necomPLICATE comparativ inducerii nașterii. Prognosticul favorabil este marcat în primul rând de evoluția neonatală mai bună, cu rată mai mică a sindromului de detresă respiratorie, a necesității ventilației mecanice, a terapiei intensive neonatale și, implicit, a decesului neonatal. Din punct de vedere matern, nașterea imediată, planificată, oferă o rată mai mică a corioamniotitei, cu durata spitalizării mai mică, dar o incidență mai mare a nașterii prin operație cezariană și a endometritei.

Metaanaliza efectuată în 2018, având același scop – și anume, analiza comparativă a prognosticului managementului expectativ și a celui de declanșare a nașterii –, a concluzionat că între cele două abordări nu există diferențe semnificative privind prognosticul neonatal, dar, din punct de vedere matern, nașterea imediată ar reduce riscul hemoragiei antepartum⁽²⁶⁾. Diferențele privind spitalizarea, nașterea prin operație cezariană și incidența endometritei au fost nesemnificative.

Concluzii

Impactul PPRM asupra evoluției sarcinii, atât din punct de vedere fetal, cât și matern, face din această patologie una deosebit de sensibilă, ce necesită o atenție deosebită și un abord terapeutic bine planificat. Scopul acestui articol a fost de a evidenția principalele căi de management, etapele acestora, alături de avantajele și dezavantajele fiecărei opțiuni terapeutice.

Abordarea preferențială a acestor cazuri de către autori este managementul expectativ, respectând principiile anterior menționate, care, observațional, oferă un prognostic superior. Analiza statistică retrospectivă comparativă, atât a factorilor neonatali, cât și materni caracteristici sarcinilor cu PPRM, susține intentarea prelungirii maxim posibile a evoluției sarcinilor complicate cu PPRM sub monitorizare clinică, paraclinică și ecografică, care necesită, de asemenea, elaborarea unui protocol standardizat. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32:411.
2. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016;42:59.
3. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:130.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, 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;181:1216.
5. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663.
6. Committee on Underserved Women, Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 721: Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e200.
7. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology.* 1998;9:279.
8. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1003.
9. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. 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. *JAMA.* 1997;278:989.
10. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:438.
11. 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;39:13.
12. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol.* 2005;167:1443.
13. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2017;182:47.
14. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
15. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e102.
16. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJ, et al. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2016;138.
17. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e1.
18. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD001058.
19. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD007062.
20. Combs CA, Garite TJ, Maurel K, et al. 17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:364.e1.
21. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1495.
22. Roos C, Schuit E, Scheepers HC, et al. Predictive Factors for Delivery within 7 Days after Successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. *AJP Rep.* 2015;5:e141.
23. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 688: Management of Suboptimally Dated Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2017;129:e29.
24. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e1.
25. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735.
26. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018;131:269.