

Rotura Prematura das Membranas

*Autoria: Federação Brasileira de Ginecologia e
Obstetrícia*

Elaboração Final: 2 de fevereiro de 2008

Participantes: Corrêa Júnior MD, Melo VH

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão bibliográfica de artigos científicos. Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação crítica da força de evidência científica.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer recomendações baseadas em evidência sobre:

1. Diagnóstico da rotura prematura das membranas;
2. Conduta na rotura prematura das membranas, nas diferentes idades gestacionais.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A rotura prematura das membranas (RPM) é definida como rotura espontânea das membranas amnióticas após a 20ª semana de gravidez e antes do início do trabalho de parto. A rotura das membranas amnióticas antes da 20ª semana de gestação caracteriza o quadro de abortamento inevitável. Quando a RPM acontece antes do termo, entre 20 e 37 semanas, ela é classificada como rotura prematura pré-termo das membranas (RPPM). O período decorrido entre a rotura das membranas e o parto é chamado de período de latência¹(D).

INCIDÊNCIA

Cerca de 10% de todas as gestações vão apresentar a rotura das membranas amnióticas antes do início do trabalho de parto e dentre essas, 75% a 80% já estarão a termo. A RPPM acomete de 1% a 3% das gestações, sendo importante causa de morbidade e mortalidade perinatal e responsável por cerca de 30% de todos os partos pré-termo e por 20% das mortes perinatais neste período²(D).

HISTÓRIA NATURAL

Nas gestações a termo, 50% das pacientes vão entrar em trabalho de parto nas primeiras 16 horas e 95% em até 76 horas³(A).

Nas gestações pré-termo, 40% das pacientes entrarão em trabalho de parto nas primeiras 48 horas e 63% em até uma semana⁴(A).

ETIOLOGIA

Na gravidez a termo, a amniorrexe parece estar associada a um processo natural de amadurecimento, onde a quantidade de colágeno do córion diminui progressivamente com o avançar da gravidez. Esse fenômeno ocorre tanto em gestações complicadas com RPM quanto naquelas em que a amniorrexe ocorre durante o trabalho de parto⁵(D).

Ocorre ainda uma diminuição das concentrações de fosfatidilinositol nas membranas. O fosfatidilinositol tem papel lubrificante na interface entre o córion e o âmnio e sua diminuição leva a menor distensibilidade das membranas, favorecendo a rotura⁵(D).

A infecção é uma das principais causas de RPPM, sendo que estudos mostram que 32% a 35% dos casos têm cultura de líquido amniótico positiva⁴(A).

As bactérias infectantes produzem enzimas (proteases, colagenases e elastases) que atuam sobre as membranas, levando ao enfraquecimento e à ruptura das mesmas⁴(A).

FATORES DE RISCO

Estudo prospectivo com 2.929 gestantes encontrou como fatores de risco associados

à RPPM, em uma análise multivariada: história de RPPM (OR: 3,1; IC 95%: 1,8-5,4) ou de trabalho de parto pré-termo (TPPT) anteriores (OR: 1,8; IC 95%: 1,1-3,1); medida do colo do útero com 23 semanas inferior a 25 mm (OR: 2,5; IC 95%: 1,4-4,5); índice de massa corporal (IMC) baixo (OR: 1,8; IC 95%: 1,1-3,0) nas pacientes múltiparas. Nas primíparas, os fatores de risco encontrados foram: IMC baixo (OR: 2,0; IC 95%: 1,0-4,0); trabalho durante a gestação (OR: 3,0; IC 95%: 1,5-6,1); colo curto à ultrassonografia (OR: 3,7; IC 95%: 1,8-7,7); presença de complicações médicas na gravidez (OR: 3,7; IC 95%: 1,5-9,0); presença de contrações sintomáticas (OR: 2,2; IC 95%: 1,2-7,5); presença de vaginose bacteriana (OR: 2,1; IC 95%: 1,1-4,1)⁶(B).

O Quadro 1 mostra alguns dos fatores de risco associados à RPPM.

Quadro 1

Fatores de risco para RPPM

- Trabalho de parto pré-termo ou RPM prévios⁴(A)
- Tabagismo⁷(B)
- Sangramento genital⁷(B)
- Incompetência cervical⁷(B)
- Vaginose bacteriana⁴(A)
- Útero distendido (polidrâmnio, gemelaridade, macrossomia)⁷(B)
- Procedimentos invasivos (biopsia de vilos coriais, amniocentese, cordocentese)⁷(B)
- Deficiências nutricionais (vitamina C e cobre)⁸(D)
- Doenças maternas como a deficiência de alfa-1-antitripsina, drepanocitose, síndrome de Ehlers-Danlos⁷(B)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da RPM pode variar do extremamente fácil, quando a anamnese e o exame físico são suficientes, ao extremamente difícil, quando nem os exames complementares mais avançados nos dão certeza. Felizmente, a anamnese e o exame físico fecham o diagnóstico em 90% dos casos^{9,10}(D).

ANAMNESE

A paciente relata perda de grande quantidade de líquido claro.

EXAME FÍSICO

Observa-se a saída de líquido pelos genitais externos, pelos pubianos umedecidos e presença de vérnix. O exame especular permite observar a saída de líquido pelo orifício externo do colo e estimar apagamento e dilatação do mesmo. Quando não observamos a saída de líquido, podemos mobilizar o feto pelo abdome materno, enquanto observamos o colo pelo exame especular. Se, mesmo assim, não percebemos a saída de líquido, devemos tentar o diagnóstico por meio da observação clínica ou de exames complementares.

Como o toque aumenta o risco de infecção, ele deve ser realizado o menor número de vezes possível, a não ser que a paciente esteja em trabalho de parto¹¹(B).

MÉTODOS LABORATORIAIS

Cristalização do muco cervical

O líquido amniótico, quando deixado secar sobre uma lâmina de vidro, cristaliza-se, apresentando aspecto arboriforme, perceptível

à microscopia. A presença da cristalização tem sensibilidade de 85% a 98%⁹(D).

Determinação do pH vaginal

O pH vaginal geralmente é ácido, oscilando entre 5,2 e 6,0, enquanto que o pH do líquido amniótico varia de 7,0 a 7,7. O achado do pH entre 6,0 e 8,1, detectado em uma fita de papel nitrazina, é indicativo da presença de líquido amniótico na vagina. Devemos nos lembrar, entretanto, que a presença de sangue e vaginose bacteriana também aumentam o pH. O pH vaginal entre 6,5 e 7,5 apresenta sensibilidade descrita na literatura de 90% a 98%^{9,10}(D).

Deteção da microglobulina placentária do tipo alfa 1 (PAMG-1)

A PAMG-1 é uma proteína expressa por células da parte decidual da placenta. Presente no líquido amniótico, ela não é encontrada normalmente na secreção vaginal. No caso de rotura das membranas, a PAMG-1 é detectada na vagina por um teste próprio. Uma pesquisa recente demonstrou sensibilidade de 98,9%, com especificidade de 100%¹²(B). Este teste já está disponível comercialmente no Brasil.

Ultrassonografia

Deve ser sempre realizada quando não se tem certeza da rotura das membranas ou quando se deseja tomar a conduta conservadora. Seus principais objetivos são confirmar a idade gestacional, estimar o peso fetal e verificar o volume de líquido amniótico¹³(D).

A presença de oligodrâmnio associada ao relato de perda de líquido é indicativa de RPM. Já o achado do volume de líquido amniótico normal não confirma nem afasta o diagnóstico de amniorrexe¹⁴(D).

Nos casos de RPM, o achado ultrassonográfico de oligodrâmnio acentuado persistente, índice de líquido amniótico (ILA) menor do que 5, ou maior bolsão menor que 2 cm indicam mau prognóstico. O oligodrâmnio persistente em medidas consecutivas está relacionado a período de latência diminuído e menor taxa de sucesso na conduta conservadora^{15(B)}.

CONDUTA

Classicamente, dois tipos de conduta podem ser adotados na RPM: intervencionista e conservadora. Na conduta intervencionista, o parto é induzido assim que se confirma o diagnóstico e, na conduta conservadora, aguarda-se o início espontâneo do parto. O tipo de conduta a ser adotada varia segundo idade gestacional, condições da mãe e do feto e experiência do obstetra.

Gestações a termo

Em gestações maiores que 37 semanas, a indução imediata do parto com ocitocina diminui a incidência de infecções maternas, como corioamnionite (RR-0,74; IC 95%: 0,56 - 0,97) e endometrite (RR-0,30; IC 95%: 0,12 - 0,74) e aumenta o grau de satisfação materna. A indução imediata também reduz a incidência de infecções neonatais, uso de antibióticos pelo recém-nascido e admissões no CTI neonatal (RR-0,72; IC 95%: 0,57 - 0,92)^{16(A)}.

Gestações entre 34 e 36 semanas

Nas gestações acima de 34 semanas, as complicações da prematuridade são poucas e os benefícios neonatais em se prolongar a gestação, mínimos^{17(B)}. O risco de complicações maternas é aumentado com a conduta

conservadora. A conduta conservadora aumenta o risco de corioamnionite (16% vs. 2%), tempo de internação hospitalar (5,2 vs. 2,6 dias), sem alterar os resultados perinatais, e levando à tendência de aumento de sepse neonatal. A indução do parto com a ocitocina traz melhores resultados do que a conduta conservadora^{18(A)}.

Gestações entre 24 e 34 semanas

Nesse período, a mortalidade perinatal ainda é alta, e cada dia ganho dentro do útero melhora a sobrevida neonatal em cerca de 3%, favorecendo a opção pela conduta conservadora em detrimento da intervencionista. Por outro lado, como a infecção é um dos principais fatores envolvidos na RPPM, as taxas de infecção são maiores com a conduta conservadora^{19(D)}.

Quando se opta pela conduta conservadora, esta geralmente é mantida até 34 semanas, quando então o parto é induzido^{18(A)}.

Para que a conduta conservadora seja estabelecida devemos ter certeza que não existem infecções. Para tanto, geralmente solicita-se à admissão da paciente alguns exames, como hemograma, proteína C reativa (PCR) e urocultura, além de exame físico minucioso. A taquicardia fetal (> 160 bpm) é sugestiva de infecção intra-amniótica^{14(D)}.

São contraindicações para a instituição da conduta conservadora: infecção materna ou fetal, descolamento prematuro da placenta, malformações fetais, óbito fetal e trabalho de parto.

A conduta conservadora deve ser realizada com a paciente internada. A curva térmica deve ser realizada. Febre materna persistente

(>37,8°C), principalmente se associada a taquicardia materna e/ou fetal, é sugestiva de infecção e indica interrupção da gestação. A avaliação laboratorial deverá ser repetida a cada três dias (hemograma e PCR). O achado de leucocitose isolada é inespecífico, mas a elevação continuada, principalmente na presença de outros sintomas, levanta suspeita de infecção intracavitária.

A avaliação fetal deve ser realizada diariamente (ausculta dos batimentos cardíacos e/ou cardiocografia), com repetição da ultrassonografia a cada três dias para realização do Perfil Biofísico Fetal (PBF) e medida do ILA. No entanto, essas medidas têm valor limitado na predição de resultado perinatal desfavorável.

O valor preditivo positivo do PBF para a corioamnionite varia de 25% a 80%, com taxas de falso positivo de 2% a 9%^{20,21}(B).

Medidas do líquido amniótico, persistentemente baixas, apesar de indicarem maior risco de infecção²²(B) e menor período de latência¹⁵(B), não devem ser utilizadas isoladamente para indicar a indução do parto.

Gestações inferiores a 24 semanas

Os estudos mostram baixas taxas de sucesso na conduta conservadora em gestações inferiores a 24 semanas, associadas a risco elevado de infecção materna, morte neonatal e lesão neurológica grave. Nessa situação, deve ser discutida com a família a possibilidade de indução do parto, para reduzir os riscos para a mãe²³(B)²⁴(D).

Na RPM abaixo de 26 semanas, 57% das pacientes entram em trabalho de parto em até

uma semana, com 22% permanecendo grávidas por mais de um mês. Em 9,7% das pacientes há parada espontânea da perda de líquido. A incidência de corioamnionite (sem o uso de antibiótico profilático) varia de 24,7% a 77,7%, sendo maior naqueles casos em que o período de latência é maior que 5 dias. A sobrevivência neonatal sem complicações graves é, em média, de 16%²⁵(D).

Na RPM abaixo de 23 semanas, a taxa de sobrevivência neonatal é de 17%, sem abordar as complicações neurológicas²⁶(B).

Nessa idade gestacional, o achado ultrassonográfico de volume diminuído de líquido amniótico também se correlaciona com menor período de latência e maior incidência de infecção materna e fetal²⁵(D).

Situações especiais

- **Prevenção da infecção neonatal pelo *Streptococcus* do grupo B (SGB)**

Toda gestante deve ser submetida ao rastreamento do SGB entre 35 e 37 semanas. Aquelas com cultura positiva devem ser tratadas quando entrarem em trabalho de parto e aquelas com cultura desconhecida devem ser tratadas quando houver amniorrexe com duração superior a 18 horas, trabalho de parto pré-termo, febre intraparto ($\geq 38^\circ\text{C}$), bacteriúria por SGB ou gravidez anterior acometida com SGB. A droga de escolha é a penicilina cristalina 5.000.000 UI endovenosa de dose de ataque, mais 2.500.000 UI endovenosa de 4 em 4 horas até o parto²⁷(B)²⁸(D).

Portanto, nas gestantes com RPM que estiverem em trabalho de parto e nas quais o

Quadro 2

Indicações para profilaxia intraparto contra infecção por SGB

Bacteriúria por *Streptococcus beta-hemolítico* nesta gravidez

Recém-nascido anterior acometido por infecção por *Streptococcus beta-hemolítico*

Cultura positiva entre 35 e 37 semanas. Quando for realizada cesariana eletiva, com membranas íntegras e antes do início do trabalho de parto, não é necessário fazer profilaxia

Nos casos de cultura desconhecida, quando:

- Rotura de membranas por mais de 18 horas
- Trabalho de parto antes de 37 semanas
- Febre intraparto (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$)

tempo de rotura ultrapassar 18 horas, deverá ser feita a profilaxia da sepse neonatal precoce pelo SGB^{10,28}(D).

Nos casos em que a opção pela conduta conservadora for feita, a cultura deve ser colhida. Se a cultura for positiva, o tratamento deverá ser iniciado quando a paciente entrar em trabalho de parto. Se negativa, não há necessidade de se instituir o tratamento se o parto ocorrer nas 4 semanas seguintes. Se o período de latência ultrapassar 4 semanas, nova cultura deverá ser colhida²⁸(D).

Nas pacientes que se apresentem em trabalho de parto, o tratamento deve ser iniciado e continuado até o parto (Quadro 2)²⁸(D).

• Uso de antibióticos

Nas pacientes longe do termo em que se opte por tratamento conservador, o uso de antibióticos diminui a morbidade neonatal e o risco de corioamnionite (RR-0,57; IC 95%: 0,37 - 0,86), e aumenta o período de latência,

seja no prolongamento da gestação em 48 horas (RR-0,71; IC 95%: 0,58 - 0,87) ou em 7 dias (RR-0,80; IC 95%: 0,71 - 0,90), embora a mortalidade neonatal não seja alterada²⁹(A).

As drogas com melhores resultados nos estudos são ampicilina (2 g, endovenosa, a cada 6 horas) e estearato de eritromicina (250 mg, endovenosa, a cada 6 horas) por 48 horas, seguidas por amoxicilina (500 mg, via oral, a cada 8 horas) e estearato de eritromicina (333 mg, via oral, a cada 8 horas) por 5 dias³⁰(A).

No Brasil, em função da retirada do estearato de eritromicina do mercado, uma alternativa a ser considerada é a da azitromicina (1g, via oral, por dia), durante 3 dias.

Em pacientes com gestação a termo, sem sinais de infecção e com cultura negativa para SGB, o uso rotineiro de antibióticos não trouxe benefícios^{2,10,14}(D).

- **Uso de corticoides**

Em gestações entre 24 e 34 semanas, na ausência de sinais de infecção materna e fetal, o emprego da corticoterapia reduz a morbidade e a mortalidade neonatal. As drogas de escolha são a betametasona (12 mg, intramuscular, 2 doses com intervalo de 24 horas) ou a dexametasona (6 mg, intramuscular, a cada 12 horas, 4 doses)³¹(A).

O uso de corticoides durante a conduta conservadora para RPPM reduz a mortalidade neonatal (RR-0,58; IC 95%: 0,43 - 0,80), o risco de síndrome da angústia respiratória (RR-0,67; IC 95%: 0,55 - 0,82), hemorragia intraventricular (RR-0,47; IC 95%: 0,28 - 0,79) e enterocolite necrotizante (RR-0,39; IC 95%: 0,18 - 0,86), sem aumentar significativamente o risco de infecção materna (RR-1,0; IC 95%: 0,70 - 1,43) ou neonatal (RR-1,26; IC 95%: 0,86 - 1,85)³¹(A).

- **Uso de tocolíticos**

Não há evidência de que o uso de tocolíticos com o objetivo de prolongar a gestação melhore a morbidade e a mortalidade neonatal nas pacientes com RPPM. Não há diferença no período de latência nas mulheres que receberam tocolíticos profiláticos quando comparadas às que não receberam^{32,33}(A).

Para pacientes com RPPM e trabalho de parto ativo, a tocolise não aumenta significativamente o período de latência, a morbidade ou mortalidade neonatal³⁴⁻³⁶(A).

- **Amnioinfusão**

Em gestantes com RPPM e oligodrâmnio, entre 24 e 33 semanas, há aumento no período de latência nas pacientes que receberam amnioinfusão em comparação à conduta expectante (21 dias vs. 8,7 dias), mas não há diferença quanto à morte neonatal por hipoplasia pulmonar³⁷(A).

Há melhora da mortalidade neonatal com a amnioinfusão realizada semanalmente em pacientes com RPPM, oligodrâmnio e ausência de sinais de infecção materna e/ou fetal^{38,39}(B).

A amnioinfusão intraparto, para reduzir complicações relacionadas ao oligodrâmnio, como compressão de cordão e sofrimento fetal agudo, não apresenta benefícios quanto às taxas de morte fetal, Apgar baixo, ou índices de cesariana⁴⁰(A). A amnioinfusão, com o objetivo de prolongar a gestação na RPPM com oligodrâmnio, não deve ser adotada rotineiramente na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Corrêa Jr MD. Rotura prematura pré termo das membranas. In: SOGIMIG. Ginecologia e obstetrícia: manual para concursos. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2007. p.694-9.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
3. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996;334: 1005-10.
4. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357:979-88.
5. Garite TJ. Premature rupture of membranes. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.723-39.
6. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary tests. *The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:738-45.
7. Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990;7:374-9.
8. Allen SR. Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:685-93.
9. Bartfield MC, Carlan SJ. The home management of preterm premature ruptured membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:503-14.
10. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin N° 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19.
11. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;80:630-4.
12. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317-20.
13. Souza NST. Rotura prematura das membranas. In: Corrêa MD, Melo VH, Aguiar RALP, Corrêa Jr. MD, eds. *Noções*

- práticas de obstetria. 13ª ed. Belo Horizonte:Coopmed;2004. p.329-38.
14. Royal College of Obstetrics and Gynecologists. Guideline N° 44. Preterm prelabour rupture of membranes. 2006. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/index.asp? PageID=1813>
 15. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, 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; 194:438-45.
 16. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005302.
 17. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:349-52.
 18. Naef RW 3rd, 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;178:126-30.
 19. Di Renzo GC, Roura LC; European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34:359-66.
 20. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986;68:488-94.
 21. Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GJ, Curet LB. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;80:106-10.
 22. Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:459-62.
 23. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
 24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 38, September 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Obstet Gynecol* 2002;100:617-24.

25. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:389-400.
26. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previsible gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:389-94.
27. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267-80.
28. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1-22.
29. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane review). Issue 4. Update software. Oxford: Cochrane Library;2007.
30. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, 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;278:989-95.
31. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Cochrane review). Issue 4. Update software. Oxford: Cochrane Library;2007.
32. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998;7:8-12.
33. Levy D, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:621-3.
34. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980;55:187-90.
35. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:216-22.
36. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388-93.
37. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112:759-63.

38. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102: 167-72.
39. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, et al. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:412-7.
40. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylatic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:557-62.