



ARTIGO ORIGINAL

Ruptura prolongada de membranas e infecção neonatal*Prolonged rupture of the membranes and neonatal infection*Marta M.G.B.Mataloun¹, Elizete A.P. Prescinotti¹, Rosângela A.M. Arcas²,
José L.A. Ramos³, Cléa R. Leone⁴**Resumo**

Objetivo: Avaliar um esquema de abordagem ao nascimento de recém-nascidos cujas mães tivessem ruptura de membranas (RPM) por 24 horas ou mais antes do parto, com base em parâmetros, clínicos e laboratoriais selecionados, de infecção neonatal.

Métodos: Estudo prospectivo, incluindo recém-nascidos admitidos no Berçário Anexo à Maternidade (HC -FMUSP) no período de maio de 1993 a dezembro de 1994, cujas mães tivessem RPM \geq 24 horas. Em todos os recém-nascidos realizou-se hemograma (cordão umbilical e 24 horas) e hemocultura (cordão umbilical). Receberam antibioticoterapia os recém-nascidos com sinais clínicos de corioamnionite, IG \leq 34 semanas e/ou IG $>$ 34 semanas e $<$ 37 semanas, na presença de fatores de risco para infecção. Os recém-nascidos incluídos foram distribuídos em 4 subgrupos: GI (RPM \leq 48 horas), GII (RPM $>$ 48 horas e $<$ 7 dias), GIII (RPM $>$ 7 dias e \leq 14 dias), GIV (RPM $>$ 14 dias).

Resultados: A incidência de infecção nos RN foi de 38,1%, tendo sido maior, de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos recém-nascidos com IG \leq 34 semanas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos. Dentre os fatores de risco analisados, a IG \leq 34 semanas foi o indicador mais importante de risco infeccioso.

Conclusões: Os autores recomendam o uso de antibioticoterapia profilática na presença de RPM em recém-nascidos com IG \leq 34 semanas, a fim de reduzir o risco de infecção neonatal.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5):311-316: ruptura prolongada de membrana, rotura prolongada de membrana, amniorrhexis, infecção neonatal, infecção amniótica.

Introdução

A associação de ruptura de membranas e infecção perinatal é evidenciada por vários estudos na literatura. Esses indicam que o risco para infecção bacteriana perinatal é 100 vezes maior nos casos de amnionite associada à ruptura prolongada de membranas (RPM) e 10 vezes maior na ausência desta¹. Também a incidência de seps neonatal

Abstract

Objective: To evaluate a schedule of assesment at birth of newborn from mothers with prolonged rupture of membranes (PROM \geq 24 hours), based on selected clinical and laboratorial parameters of infection.

Methods: Prospective study, including newborns admitted to the Nursery of the Hospital de Clínicas - University of São Paulo from May/1993 to December / 1994, whose mothers had PROM \geq 24 hours. In all newborns white blood cell count (umbilical cord and 24 hours of life) and blood culture of umbilical cord were done. Antibiotics were given to newborns with clinical signs of chorioamnionitis, GA \leq 34 weeks and/or GA $>$ 34 and $<$ 37 weeks, plus at least one risk factor of infection. All newborns were classified into 4 subgroups: I (PROM \leq 48 hours), II (PROM $>$ 48 hours and $<$ 7 days), III (PROM \geq 7 and $<$ 14 days), IV (PROM \geq 14 days).

Results: The incidence of infection was 38,1% and was more frequent in newborns with GA \leq 34 weeks ($p < 0,05$). No statistical significance was noted among the subgroups analysed. Among the risk factors analysed, GA \leq 34 weeks was the main one.

Conclusions: The authors recommend the use of prophylatic antibiotic therapy in newborns from mothers with PROM which have a GA \leq 34 weeks, aiming to decrease the risk of neonatal infection.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5):311-316: prolonged rupture of membranes, premature amniorrhexis, neonatal infection, intraamniotic infection.

precoce varia entre 1-10 casos /1000 nascidos vivos, podendo aumentar em até 5 vezes, dependendo da associação com fatores predisponentes para a infecção neonatal²⁻⁴.

Existem vários estudos demonstrando a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de infecção perinatal na presença de RPM⁵⁻⁷. Assim sendo, uma corioamnionite pode causar significativa morbimortalidade fetal e neonatal, tendo sido relatada sua ocorrência em até 28% das infecções associadas a óbito em recém-nascidos de baixo peso⁸.

A ruptura de membranas é uma complicação freqüente durante a gestação⁹⁻¹². Em gestações com duração de até 32

1. Médica assistente.

2. Ex-médica estagiária em complementação especializada.

3. Professor Titular de Pediatria. Chefe da Disciplina de Pediatria Neonatal.

4. Professora Livre-Docente de Pediatria. Chefe do Berçário.

Berçário Anexo à Maternidade. Serviço de Pediatria Neonatal. Instituto da Criança "Professor Pedro de Alcantara" - FMUSP.

semanas, a ruptura de membranas e as complicações maternas da gestação estão associadas à prematuridade e ao aumento da taxa de mortalidade perinatal¹⁴.

Com o objetivo de avaliar um esquema de abordagem de recém-nascidos que valorizasse de forma ponderada os principais fatores de risco indicados na literatura para infecção perinatal associada a ruptura prolongada de membranas (≥ 24 horas de duração)^{14,7}, realizou-se um estudo prospectivo no Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Casuística e Métodos

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos (RN) de mães que tiveram ruptura de membranas ≥ 24 horas (RPM) admitidos no Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de maio de 1993 a dezembro de 1994.

Em todos os recém-nascidos, a idade gestacional (IG) definitiva foi calculada considerando-se os seguintes critérios:

- informação materna (data da última menstruação), quando esta diferiu em até 2 semanas em relação à determinada pelo ultra-som;
- na ausência do ultra-som, considerou-se a informação materna quando esta diferiu em menos de 2 semanas em relação à determinada pelo método de Capurro;
- somente o método de Capurro quando a diferença antes referida foi maior do que 2 semanas.

Os recém-nascidos foram classificados quanto à IG e peso de nascimento (PN), de acordo com a curva de crescimento intra-uterino de Ramos¹⁵. Considerou-se o percentil 10 dessa curva como limite inferior para adequação do peso de nascimento à IG, e os percentis abaixo desse para classificar os recém-nascidos pequenos para a IG (PIG)¹⁶.

Desenho do estudo

Em todos os recém-nascidos incluídos no estudo, foram realizados hemograma e hemocultura em sangue de cordão umbilical e repetiu-se o hemograma com 24 horas de vida.

Introduziu-se antibioticoterapia (Penicilina cristalina e Amicacina) nos recém-nascidos que preencheram os seguintes critérios:

- Presença de líquido amniótico com odor fétido;
- Líquido amniótico claro, sem alterações se:
 - IG ≤ 34 semanas;
 - IG > 34 semanas e < 37 semanas, na presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco:
 - sexo masculino;
 - Apgar 5º minuto < 6 ;
 - mãe com amnionite clínica - segundo os critérios de Gibbs¹⁷: febre (Temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$), útero de consistência amolecida, quente e doloroso; taquicardia

materna ou fetal (frequência cardíaca > 160 bpm), leucorréia fétida e leucocitose materna (> 20.000 leucócitos / mm^3);

- hemograma de 24 horas com leucocitose (> 20.000 leucócitos/ mm^3) ou leucopenia (< 4.000 leucócitos / mm^3) e / ou índice neutrofilico (formas jovens / total de neutrófilos) $\geq 0,2$ ¹⁸⁻²⁰.

Para análise dos recém-nascidos incluídos no estudo, os mesmos foram divididos em 4 grupos, de acordo com o tempo de ruptura de membranas:

- grupo I (GI): RPM ≤ 48 horas;
- grupo II (GII): RPM > 48 horas e ≤ 7 dias;
- grupo III (GIII): RPM > 7 dias e ≤ 14 dias;
- grupo IV (GIV): RPM > 14 dias.

Analisou-se em cada grupo distribuição de sexo, idade gestacional (IG), peso de nascimento (PN), presença de fisometria, presença de infecção determinada clinicamente (mais de um dos seguintes sinais: letargia, instabilidade hemodinâmica, hiperglicemia, instabilidade térmica, apnéia - afastadas outras causas) e/ou por hemograma alterado e/ou confirmada por hemocultura positiva²¹⁻²².

Todos os resultados obtidos foram submetidos aos testes de Qui-quadrado sem correção, de Mantel-Haenszel, e correção de Yates. Considerou-se como significativo um $p < 0,05$. Os valores de p foram calculados para um grau de liberdade.

Para os cálculos de risco relativo utilizou-se limites de confiança de 95%, segundo Greenland, Robins. O Teste Exato de Fisher foi realizado sempre que o n foi menor do que 5, sendo considerado o valor de probabilidade bicaudal.

Para esses cálculos utilizou-se o programa EPI-INFO 5.0.

Resultados

Durante o período do estudo, foram admitidos no BAM-HC 890 recém-nascidos. Desses, 63 (7%) eram filhos de mães com ruptura de membranas antes do parto, com duração maior ou igual a 24 horas, incluindo 15 (23,8%) com fisometria.

Dos 63 recém-nascidos, 31 (49,2 %) eram do sexo feminino e 32 (50,8%) masculinos. O PN médio foi de 2.042 gramas, (DP = $\pm 698,44$) e a IG média, de 34 semanas (DP = $\pm 3,69$). Observou-se um predomínio de recém-nascidos adequados para a IG (AIG) - (71,4%) em relação aos pequenos para a IG (PIG) - (28,6%).

Quanto às características dos grupos estudados, não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre eles quanto à distribuição de sexo, IG, PN, classificação do recém-nascido (Tabelas 1 e 2). Neste estudo, apenas um recém-nascido obteve nota de Apgar de 5º minuto < 6 . A ocorrência de fisometria não diferiu entre os grupos, sendo a aparente redução dessa no grupo IV em relação aos demais decorrente do número muito reduzido de casos nesse grupo. Entre os grupos não houve diferença estatística.

Tabela 1 - Distribuição dos recém-nascidos nos grupos de estudo em relação à Idade Gestacional (IG)

IG (Sem.)	≤ 34		> 34 ≤ 37		≥ 37	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I	15	(48,4)	8	(61,5)	13	(68,4)
II	9	(29,0)	3	(23,0)	3	(15,8)
III	6	(19,3)	0	(0,0)	3	(15,8)
IV	1	(3,3)	2	(15,5)	0	(0,0)
Total	31	(100)	13	(100)	19	(100)

* p < 0,05

ticamente significativa em relação à incidência de infecção neonatal (Gráfico 1).

A incidência de infecção foi de 38,1% (24/63). Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes em relação ao sexo, classificação do recém-nascido, PN e Apgar 5º minuto < 6 entre os recém-nascidos com infecção nos grupos estudados.

Tabela 2 - Distribuição dos recém-nascidos nos grupos de estudo em relação ao Peso de Nascimento (PN)

PN (gr)	< 1.500		1.500 - 2.500		> 2.500	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I	9	(53,0)	15	(51,7)	12	(70,5)
II	5	(29,4)	7	(24,1)	3	(17,5)
III	3	(17,6)	5	(17,2)	1	(6,0)
IV	0	(0,0)	2	(7,0)	1	(6,0)
Total	17	(100)	29	(100)	17	(100)

* p < 0,05

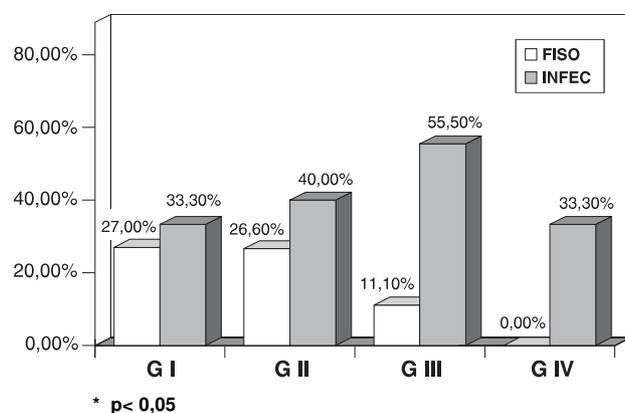


Gráfico 1 - Distribuição dos recém-nascidos segundo o Tempo de Ruptura de Membranas e a presença de fisometria e de infecção

Quanto à IG, ocorreu uma maior incidência de infecção nos recém-nascidos com IG ≤ 34 semanas, de forma estatisticamente significativa em relação às demais faixas de tempo de gestação (Qui-quadrado - 4,73, p - 0,029; 4,65 e 0,03 - Mantel-Haenszel; 3,67 e 0,05 - corrigido por Yates), respectivamente (Gráfico 2).

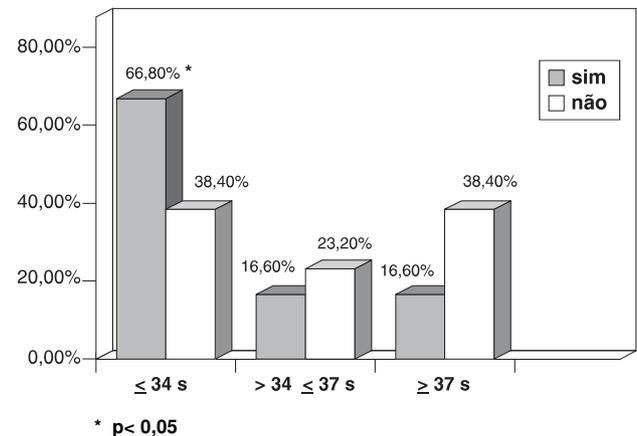


Gráfico 2 - Incidência de infecção de acordo com Idade Gestacional

Foram calculadas as Razões de Risco (RR) de cada fator utilizado na indicação de antibioticoterapia na RPM, como visto no Quadro 1. O fator estatisticamente significativo relacionado com infecção neonatal foi IG ≤ 34 semanas (p = 0,02).

Discussão

A ruptura prolongada de membranas é uma complicação freqüente na gestação. Essa ruptura pode estar associada a distúrbios maternos, fetais e/ou neonatais. A sua causa é desconhecida, na maioria das vezes. Em algumas situações, sabe-se que a infecção precede a RPM, enfraquecendo as membranas amnióticas pela ação conjunta de neutrófilos e suas enzimas, além das bactérias e suas proteases²³.

Neste estudo, a incidência de RPM foi de 7%, que está de acordo com os dados de literatura, os quais variam de 3-18%^{5,7,10,14,23,24}. Essa grande variabilidade é decorrente de uma série de fatores tais como os métodos utilizados para o diagnóstico de RPM, já que às vezes é difícil determinar sua ocorrência devido à inexistência de um método universalmente aceito para estabelecer o seu diagnóstico, além de outros fatores, como o grau de desenvolvimento do país, refletindo a qualidade da assistência no pré-natal, saneamento básico e condições socioeconômico-culturais da gestante.

Quadro 1 - Risco relativo de infecção em recém-nascidos com RPM de acordo com os fatores de risco

Fatores	RR	Limite de confiança	p
Sexo:			
feminino	1,03	0,55 - 1,94	0,92
masculino	1,03	0,55 - 1,94	0,92
IG:			
≤ 34 semanas	2,06	1,04 - 4,12	0,02*
> 34 - < 37 semanas	0,77	0,32 - 1,86	0,77
≥ 37 semanas	0,46	0,18 - 1,17	0,12
PN:			
< 1500 g	1,62	0,88 - 2,92	0,23
> 1500 - < 2500g	0,70	0,36 - 1,36	0,42
> 2500 g	0,90	0,43 - 1,89	0,98
Classificação RN:			
AIG	0,97	0,49 - 1,94	0,93
PIG	1,03	0,52 - 2,05	0,83
Tempo de ruptura de membranas:			
≤ 48 horas	0,75	0,40 - 1,40	0,36
> 48 - ≤ 7 dias	1,07	0,52 - 2,19	0,86
> 7 - ≤ 14 dias	1,58	0,79 - 3,14	0,28‡
> 14 dias	0,87	0,17 - 4,45	1,00‡

* p < 0,05 † Yates ‡ Fisher

Nesta casuística, a presença de fisometria não se relacionou com o tempo de ruptura de membranas, tendo se observado uma menor incidência a partir de RPM ≥ 7 dias e ausência dessa em RPM ≥ 14 dias, talvez devido à possibilidade de uma atuação mais efetiva dos fatores de defesa do líquido amniótico e maternos quando a ruptura de membranas foi mais prolongada, ou mesmo em decorrência do desencadeamento mais precoce do trabalho de parto nos casos com infecção associada. Nesse sentido, Blott²⁵ observou que todas as mães com infecção entraram em trabalho de parto dentro de 48 horas. O mecanismo sugerido para o desencadeamento do trabalho de parto pela infecção seria através da liberação de citocinas, estimulando a produção de prostaglandinas e induzindo contração uterina²⁶. Também Carrol²⁷ encontrou associação entre infecção e instalação de trabalho de parto, diminuindo, assim, o tempo de ruptura.

A RPM tem sido relacionada de forma variável à presença de amnionite, cujas manifestações clínicas podem ou não serem evidentes.

Assim, vários estudos na literatura indicam que o risco de desenvolvimento de amnionite aumenta proporcionalmente com a maior duração do tempo de ruptura de membranas^{10,24,25}. Outros autores não encontraram correlação entre ambos^{28,29}. Da mesma forma, nesta casuística não se

verificou relação entre infecção neonatal e tempo de ruptura de membranas. Essa relação é controversa na literatura: alguns autores citam um risco aumentado de infecção neonatal, conforme o aumento do tempo de latência entre a ruptura de membranas e o parto^{1,30,31}, enquanto outros mostram que tal relação é inexistente^{25,32-35}. Na análise desses estudos, deverão ser considerados a época em que os mesmos foram realizados, refletindo os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, bem como a qualidade de assistência perinatal, além dos diferentes conceitos de infecção neonatal utilizados.

A infecção ocorreu em 38,1% dos casos estudados, estando entre os valores de literatura (5 - 44%)^{7,14,24,25}.

Não se encontrou associação entre maior incidência de infecção e sexo masculino, conforme descrito na literatura^{1,7}. Existem alguns estudos que não encontraram essa associação³⁵.

A incidência de infecção foi aumentada significativamente nos recém-nascidos com IG ≤ 34 semanas (p < 0,05). No estudo de St. Geme⁷, que incluiu 2906 mães com RPM, as mais importantes variáveis de um sistema de escore para analisar risco de infecção neonatal foram: IG < 34 semanas e IG entre 34-37 semanas.

Para IG ≤ 34 semanas houve um aumento de infecção neonatal associado à RPM, que foi estatisticamente significativa (p < 0,05). A delimitação IG < ou ≤ 34 semanas provavelmente corresponde à idade gestacional na qual inicia-se o aparecimento de substâncias protetoras no líquido amniótico: peptídeos catiônicos, Betalisina, complexo Zinco, transferrina, peroxidase e também todas as classes de imunoglobulinas^{36,37}.

Porto³⁶ descreve um aumento da atividade antibacteriana e das concentrações de vários fatores, a partir de 34 semanas de IG, e, conforme a gestação progride, alcança níveis entre 38-42 semanas.

A maior incidência de infecção nessa faixa de IG poderia também ser atribuída à capacidade diminuída de defesa do RNPT ao nascimento e maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções, além da capacidade diminuída de limitar processos infecciosos.

Recém-nascidos de termo aparentemente são de menor risco para seqüelas de corioamnionite materna do que os recém-nascidos prematuros^{5,9,11,38}. Não se observou corioamnionite materna neste estudo, mas apenas fisometria, que não aumentou a incidência de infecção neonatal. Todas as placentas foram examinadas e nenhuma apresentou-se com corioamnionite ao exame macroscópico. Araújo³⁵ encontrou correlação entre incidência de infecção e corioamnionite, mesmo sem ruptura de membranas.

Analisando-se a eficiência do esquema de abordagem dos recém-nascidos com RPM, os cálculos de RR mostraram que, dentre os fatores de risco considerados, apenas IG ≤ 34 semanas, hemograma de 24 horas alterado e hemocultura positiva selecionaram de forma significativa os casos de risco para infecção neonatal. Considerando-se que, em 10 recém-nascidos, o diagnóstico de infecção baseou-se

em quadro clínico associado a hemograma alterado de 24 horas e, em 6 recém-nascidos, à hemocultura positiva de cordão umbilical, reduz-se a importância desses fatores como indicadores de infecção, desde que os mesmos foram utilizados como critérios diagnósticos.

Em estudo anterior realizado nesse serviço, observou-se uma positividade de hemocultura de cordão em 32% dos casos³¹, enquanto neste encontrou-se uma positividade de 15,8%.

Fazem-se necessários maiores estudos sobre infecção neonatal e ruptura prolongada de membranas, a fim de que se possa uniformizar a conduta nessa situação, conforme sugestão de trabalhos anteriores³⁹, nos quais a utilização de antibioticoterapia profilática em recém-nascidos < 34 semanas, com RPM, não trouxe vantagens²⁵.

Sugere-se, então, um esquema mais simples para seleção da população de risco para desenvolver infecção neonatal na presença de RPM e indicação de antibioticoterapia profilática em IG ≤ 34 semanas (limite de risco diferente do atualmente utilizado - IG ≤ 37 semanas).

Referências bibliográficas:

- Gerds J. Sepsis neonatal. *Clinics in Perinatology* 1991;18: 361-381.
- Araújo MCK, Feferbaun R, Vaz FAC. Infecção neonatal, rotura prematura de membranas amnióticas e corioamnionite. *Pediatria (São Paulo)* 1994;16: 94-101.
- McCracken GH, Freij BJ. Infectious diseases of the fetus and newborn perinatal bacterial diseases. In: Feijin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 940-965.
- McCracken GH, Freij BJ. Bacterial and viral infectious of the newborn. In: Avery GB. *Neonatology pathophysiology and management of the newborn*. 3ª ed. Philadelphia, JB Lippincott 1987: 917-943.
- Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. In: Remington J, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 3ª ed. WB Saunders Co, 1990:981-999.
- Klein JO, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 3ª ed. WB Saunders Co, 1990:601-644.
- St.Geme JW, Murray DL, Carter J et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984; 104:608-613.
- Jason JM. Infectious diseases-related deaths of low-birth-weight infants, US, 1968-1982. *Pediatrics* 1989; 84:296-303.
- Gilstrap LC, Cox SM. Acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North* 1989;16:373-379.
- Gunn GC, Mishell DR, Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:469-473.
- Hauth JC, Gilstrap LC, Hankins GDV, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionites. *Obstet Gynecol* 1985; 66:59-62.
- Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988;157:113-117.
- Common A. An assessment of key etiological factors associated with preterm birth and perinatal mortality. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992; 3:200-203.
- Airede AI. Prolonged rupture of membranes and neonatal outcome in a developing country. *Anns of Trop Paediatr* 1992, 12:283-288.
- Ramos JLA. Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido. Tese de doutoramento, FMUSP, São Paulo, 1983.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793-795.
- Gibbs RS, Castelo MS, Rodgers PG. Management of acute chorioamnionite. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:709-713.
- Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington J, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 3ª ed. WB Saunders Co, 1990:601-644.
- Oski FA, Naiman JL. Normal blood values in the newborn period. In: Oski FA, Naiman JL. *Hematologic problems in the newborn*, 3ª ed. WB Saunders Co, 1982:1-31.
- Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clinics in Perinatology* 1991;18:361-381.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
- Carvalho WB. Definições sobre a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. *Rev Paul Pediatr* 1992;38:84-86.
- Schoonmaker JN, Lawellin DW, Lunt B, McGregor JA. *Obstet Gynecol* 1989; 74:590-596.
- Bada HS, Alojipan LC, Andrews B. Premature rupture of membranes and its effects on the newborn. *Pediatr Clin of North Amer* 1987; 24: 491-500.
- Blott M, Greenough A, Gibb D. Premature rupture of membrane in pregnancies of less 34 weeks gestation. *Early Hum Dev* 1989; 20:125-133.
- Romero R, Brody DT, Oyarzun E et al. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:117-123.
- Carrol SG, Ville Y, Greenough A et al. Preterm prelabour amniorrhexis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child* 1995; 72: F43-F46.
- Miller J, Pupkin M J, Grenshaw C. Premature labor and premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:1-6.
- Johnson JWC, Daikoku NH, Niebyl JR, Khouzami VA, Witter FR. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet Gynecol* 1981; 57:547-555.

30. Rizzardini M, Trucco O. Influencia de la ruptura prematura de las membranas amnióticas y la infección ovular sobre el recién nacido. *Pediatría (Chile)* 1982;25:64-70.
31. Victorino MFAR, Leone CR, Ramos JLA. Rotura prematura de membranas (RPM): relação com os sinais clínicos e a colonização bacteriana do recém-nascido. *Rev Paul Pediatr* 1986;12: 7-9.
32. Bengston JM, Van Marter LJ, Barss VA, Greene MF, Tuomala RE, Epstein MF. Pregnancy outcome after premature rupture of the membranes at or before 26 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 921-926.
33. Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimestre. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 390-396.
34. Taylor J, Garite T J. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984; 64:615-620.
35. Araújo MCK, Schultz R, Vaz FAC, Mossad E, Feferbaun R, Ramos JLA. A case-control study of histological chorioamnionitis and neonatal infection. *Early Hum Dev* 1994;40: 51-58.

36. Ceccon MEJ. Marcadores imunológicos em recém-nascidos com fatores de risco para infecção precoce. Tese de doutoramento, FMUSP, 1995.
37. Porto M. Atividade da lisozima no líquido amniótico. Dissertação de mestrado, FMUSP, 1995.
38. Cederquist LL, Zervoudakes IA, Ewool LC. The relationship between prematurely ruptured membranes and fetal immunoglobulin production. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134: 784-788.
39. Fergusson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM. Clinical amniotic fluid infection and its effects on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151: 1058-1061.

Endereço para correspondência:

Dra. Marta Maria Galli Bozzo Mataloun
Estrada de Campo Limpo, 6903 - casa 35
CEP 05787-000 - São Paulo/SP
Fone: (011) 842.1042 - Fax: (011) 824.5151