TERAPIA ANTIBIÓTICA NA PREVENÇÃO DO PARTO PRÉ-TERMO E NA RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DE MEMBRANAS

Marília Da Glória Martins

Disciplina de Obstetrícia

Departamento Materno-Infantil - HU - UFMA

INTRODUÇÃO

22 milhões de crianças nascem prematuramente a cada ano no mundo inteiro.

7 milhões morrem anualmente no período perinatal.

8 milhões morrem no primeiro ano de vida.

98% ocorrem na Ásia, África e América Latina e 2% nos países industrializados.

Kurjak, 2001

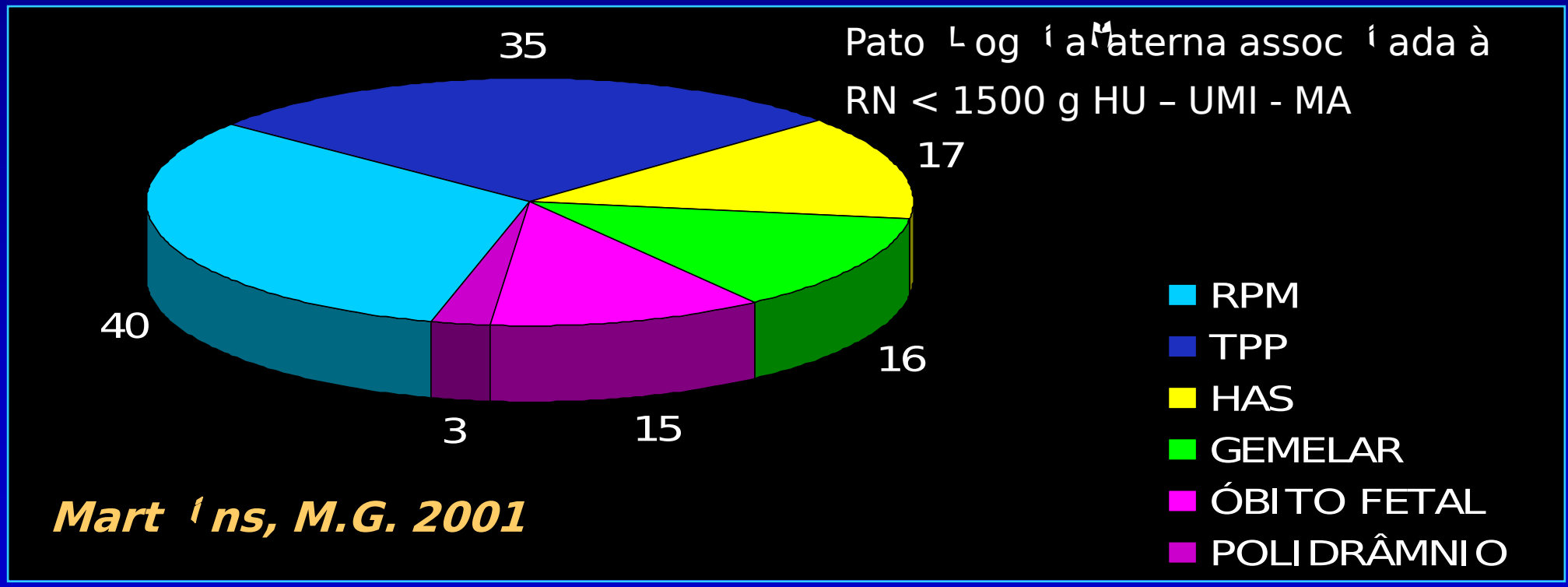
INTRODUÇÃO

INCIDÊNCIA DE PARTO PRÉ-TERMO

Escócia - Hall et al, 1985	6,8%
França - Papiernik et al, 1985	5,6%
Alemanha - Keirse, 1995	4,0%
USA - Stetzer & Mercer, 2000	11,0%
América Latina - Bertini et al, 1997	10 - 43%
EPM- UNIFESP - Bertini et al,1997	20 - 22%

Prematuridade

13 milhões de partos pré-termo ocorrem anualmente em todo o mundo
Principal causa de morbidade e mortalidade neonatal
75-90% de todos os óbitos neonatais não devidos a malformações
1/3 devido ao TPP e 40% à RPPM



INTRODUÇÃO

NASCIMENTO PRÉ-TERMO

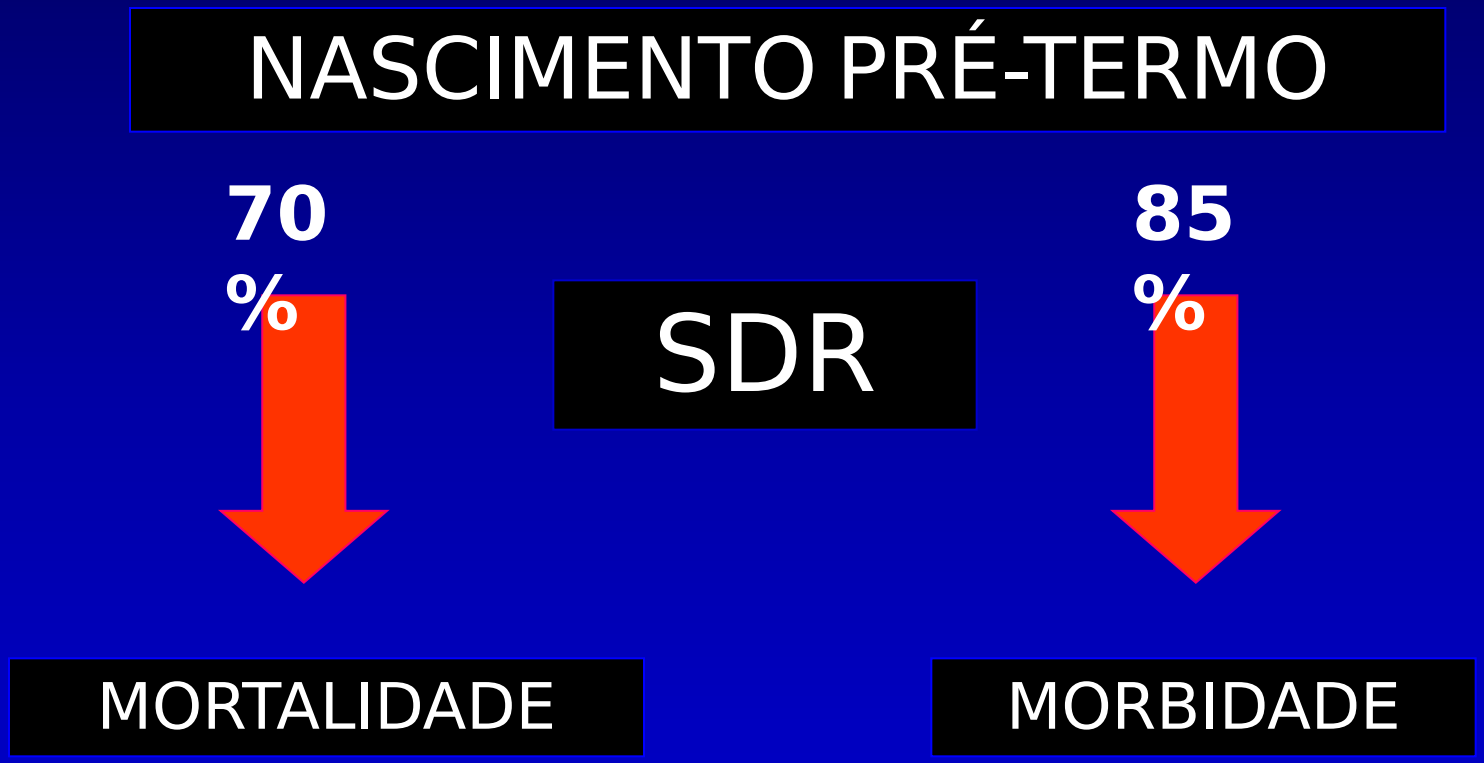
Após a 30ª semana → Sobrevida de 90 %

Antes da 29ª semana → Mortalidade de 66 %

ROBERTSON et al., 1992; COOPER et et., 1993

INTRODUÇÃO

Terapia antibiótica na prevenção do parto pré-termo



BOCKING et a ˪., 1999; ANDREWS et a ˪., 2000; GIBB et a ˪., 2001; SZABÓ et a ˪., 2001

INTRODUÇÃO

FATORES PREDISPONENTES

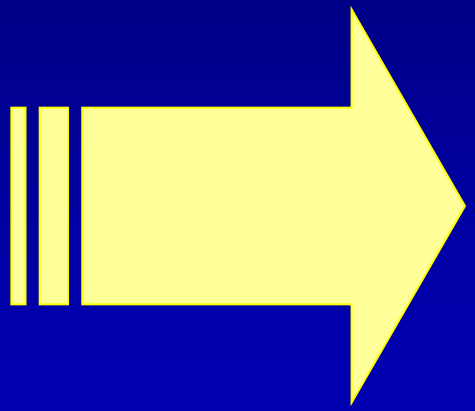
situação socioeconômica
e cultural precária

assistência pré-natal
inadequada ou ausente

maior prevalência de
infecções geniturinárias

INTRODUÇÃO

PARTO PRÉ-TERMO



INFECÇÃO CLÍNICA e SUBCLÍNICA

Dos sistemas genital, urinário e amniótico.

Papiernik, 1974; Minkoff, 1983; Morales et al., 1988; McGregor et al., 1990

Microrganismos no Líquido Amniótico em 618 casos de RPPM

Microrganismo	Prevalência
Mycoplasma	20.9
Streptococcus	3.5
Peptostreptococcus	2.3
Bacteroides	3.4
Gardnerella vaginalis	3.4
E. Coli	1.6
N. gonorrhoeae	1.1
Candida albicans	0.8

K Nicolaides, 1996

Cultura Positiva de Líquido Amniótico em RPPM

Author	Nº		Porcentagem	
Garite,82	86		23	
Cotton,84	41		14	
Vintzileos,86	54		22	
Romero,88		221		29
Gauthier,92	111		48	
Carrol,95	82		36	

Média de 24%

Microrganismos no Líquido Amniótico em 618 casos de RPPM

K. Nicolaides,96

Microrganismo	Prevalência
Mycoplasma	20.9
Streptococcus	3.5
Peptostreptococcus	2.3
Bacteroides	3.4
Gardnerella vaginallis	3.4
E. Coli	1.6
N. gonorrhoeae	1.1
Candida albicans	0.8

INTRODUÇÃO

VIAS DE CONTAMINAÇÃO AMNIÓTICA

ascendendo por via vaginal e cérvice;
por disseminação hematogênica;
através da cavidade peritonial por movimento retrógrado;
introdução acidental em procedimentos invasivos.

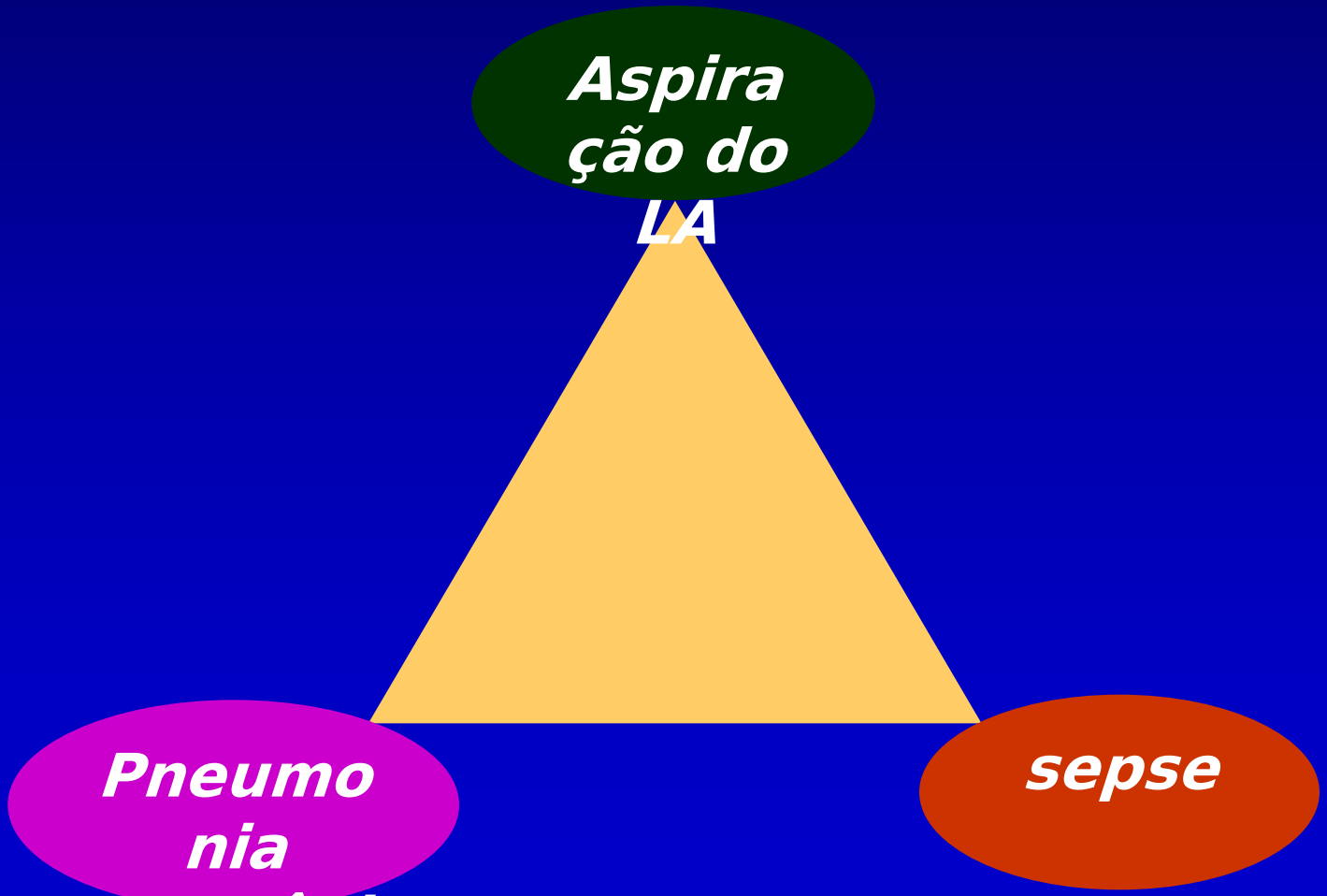
Blanc 1964 ; Driscoll 1965

RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DE MEMBRANAS
Bacterioscopia de secreção vaginal em 46 casos no HU-UMI

	RPPM %	CONTROLE %	
Trichomonas	30.2	24.2	NS
Cândida sp.	27.9	31.6	NS
Clamídia t.	23.2	15.4	NS
Gardnerella	2.4	4.2	NS
N. gonorrhoea	2.4	2.4	NS

Martins,M.G 2001

VIAS DE CONTAMINAÇÃO FETAL



Gomèz et al.,

Vias de contaminação da cavidade amniótica

- Ascendendo por via vaginal e cérvice
- Por disseminação hematogênica
- Através da cavidade peritonial
- Por introdução acidental em procedimentos invasivos como amniocentese

Blanc, 1964; Driscoll, 1965

Fisiopatologia

Decídua
amnion

Bactéria

Monócitos

Citocinas: Interleucinas 1 e 6 &

Fator de Necrose Tumoral

Ácido Araquidônico

Prostaglandinas E2 e F2↦

Líquido Amniótico

FAP
Fator ativador de plaquetas

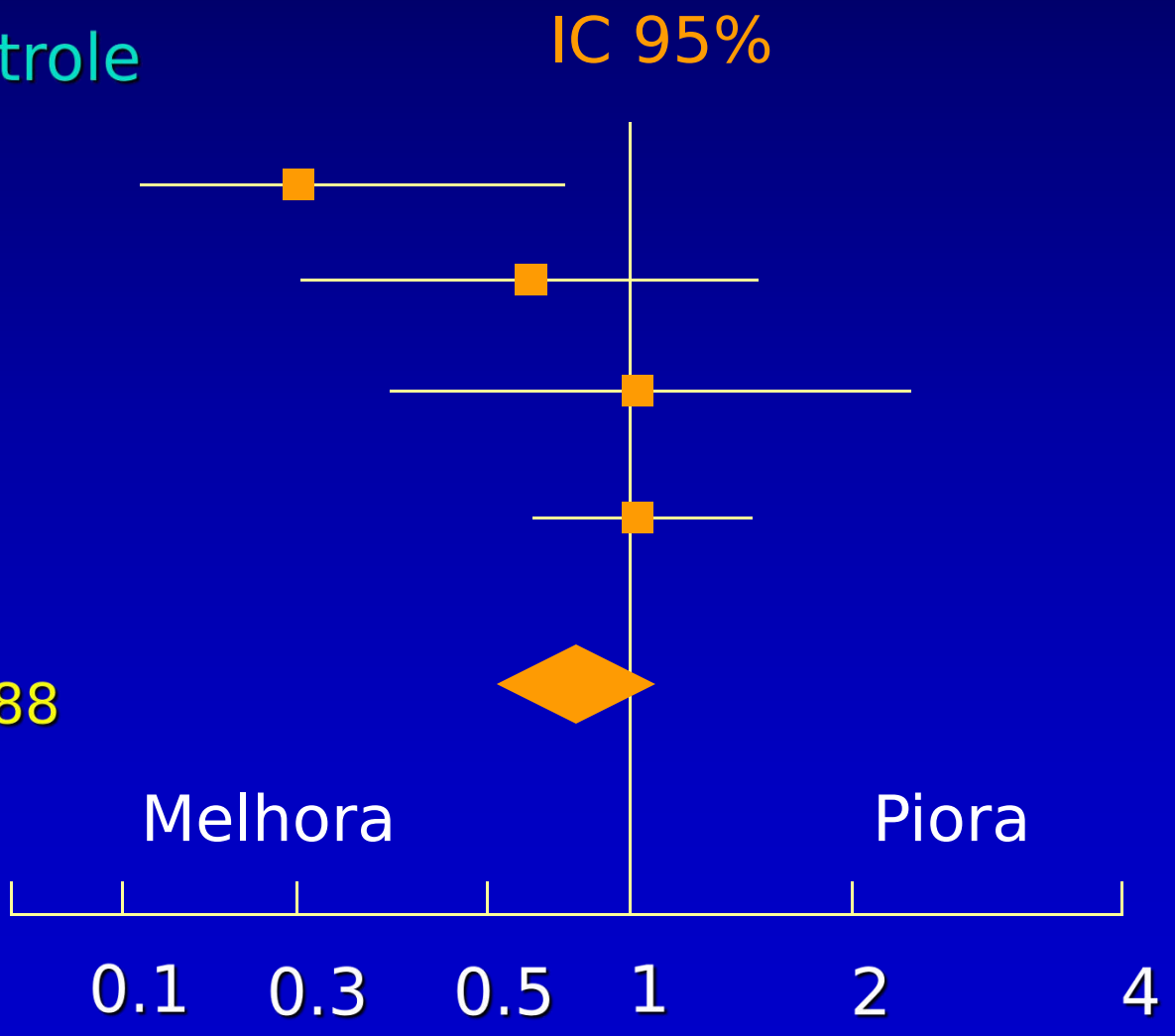
Miométrio

Contrações uterinas TPP e RPPM

Cunningham et al, 2001

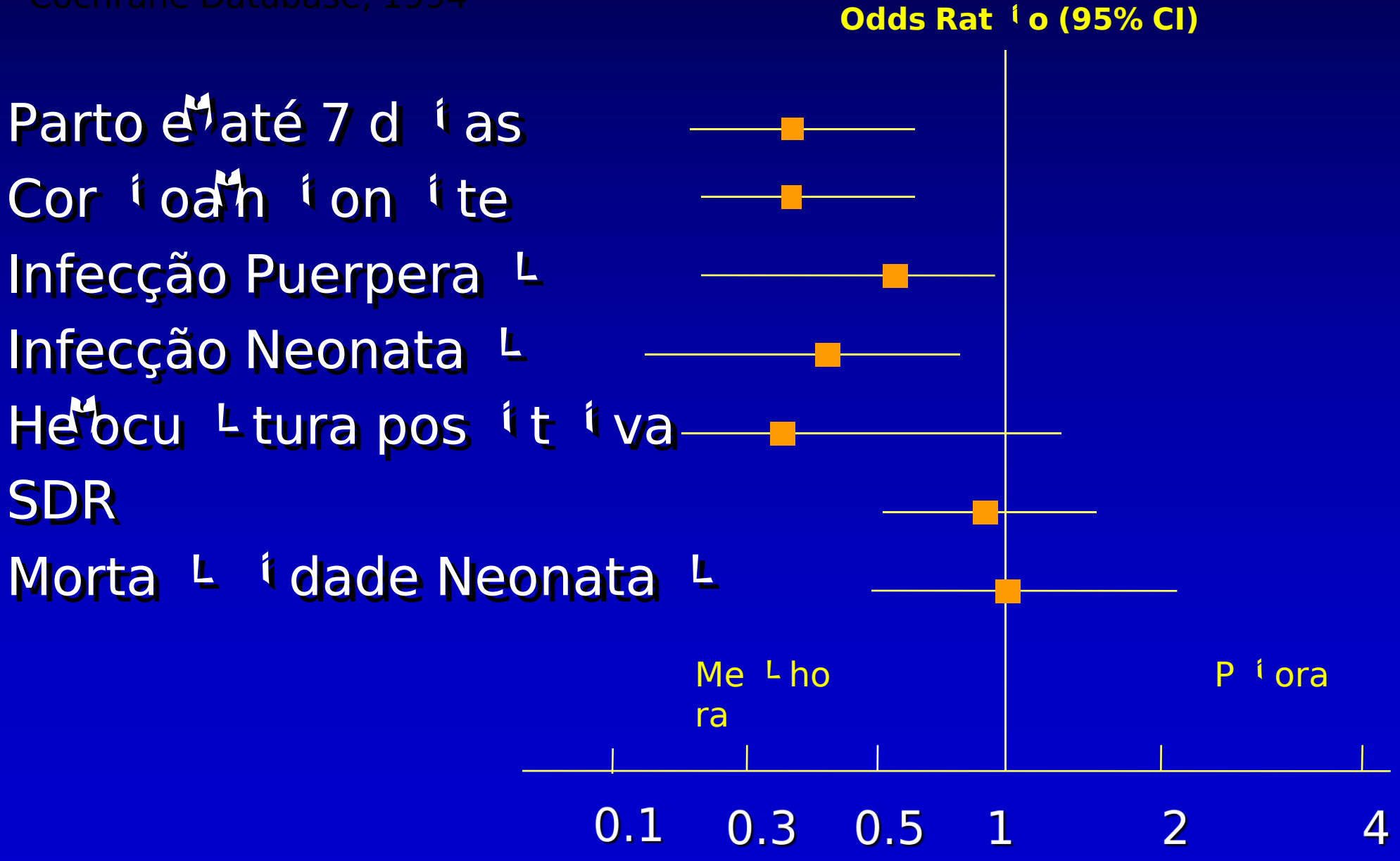
Antibióticos em TPP e Parto Pré -Termo

Autor	ATB	Controle
Morales, 1988	64/103	40/47
Newton, 1989	18/48	21/47
McGregor, 1991	33/53	31/50
Romero, 1993	69/133	74/144
TOTAL	184/337	166/288



Uso de antibiótico em RPPM

Cochrane Database, 1994



O R A C L E

MRC Preterm Antibiotic Uncertainty Study

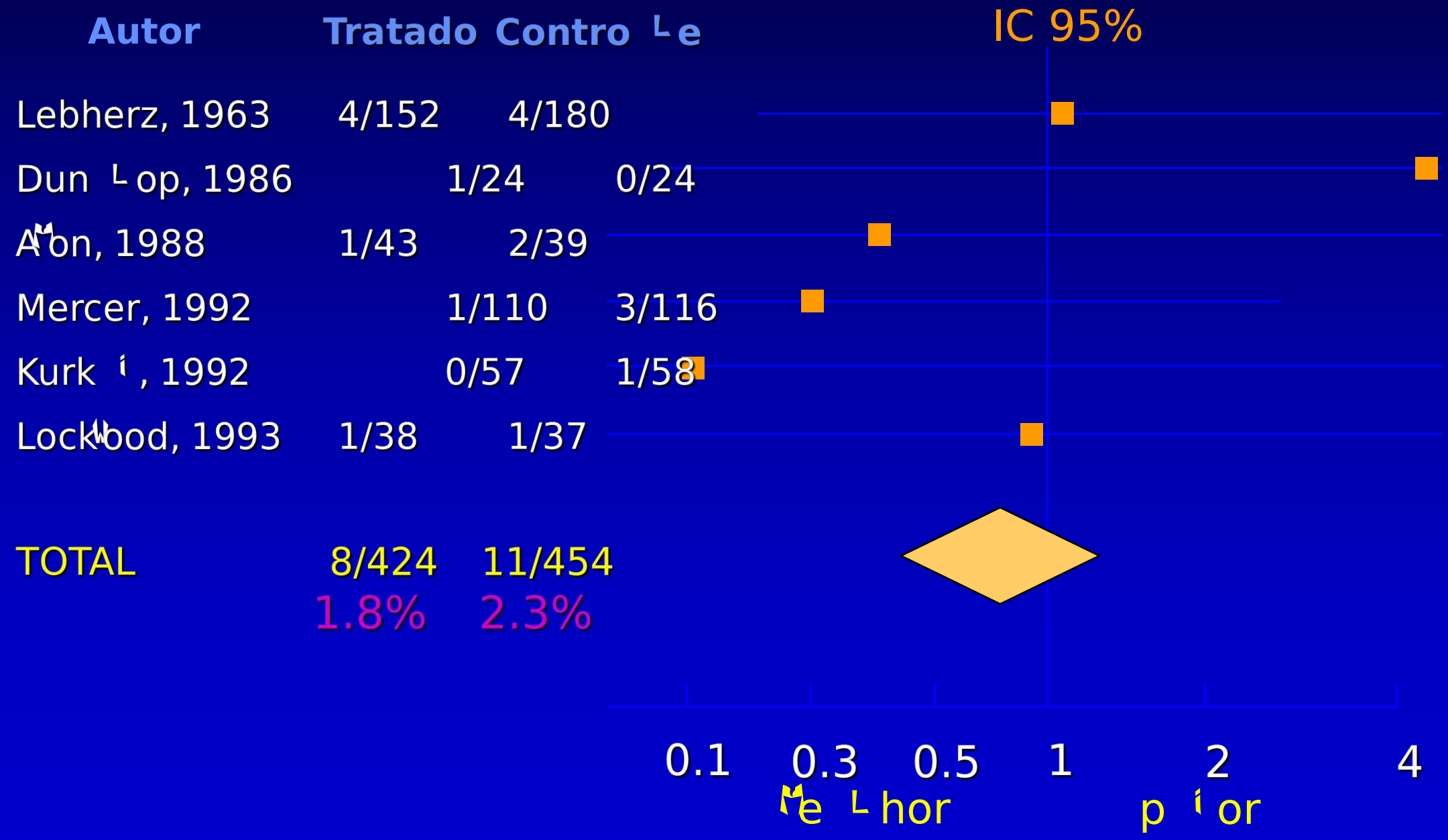
Estudo randomizado,multicêntrico, duplo cego, controlado

Trabalho de Parto Prematuro, RPPM

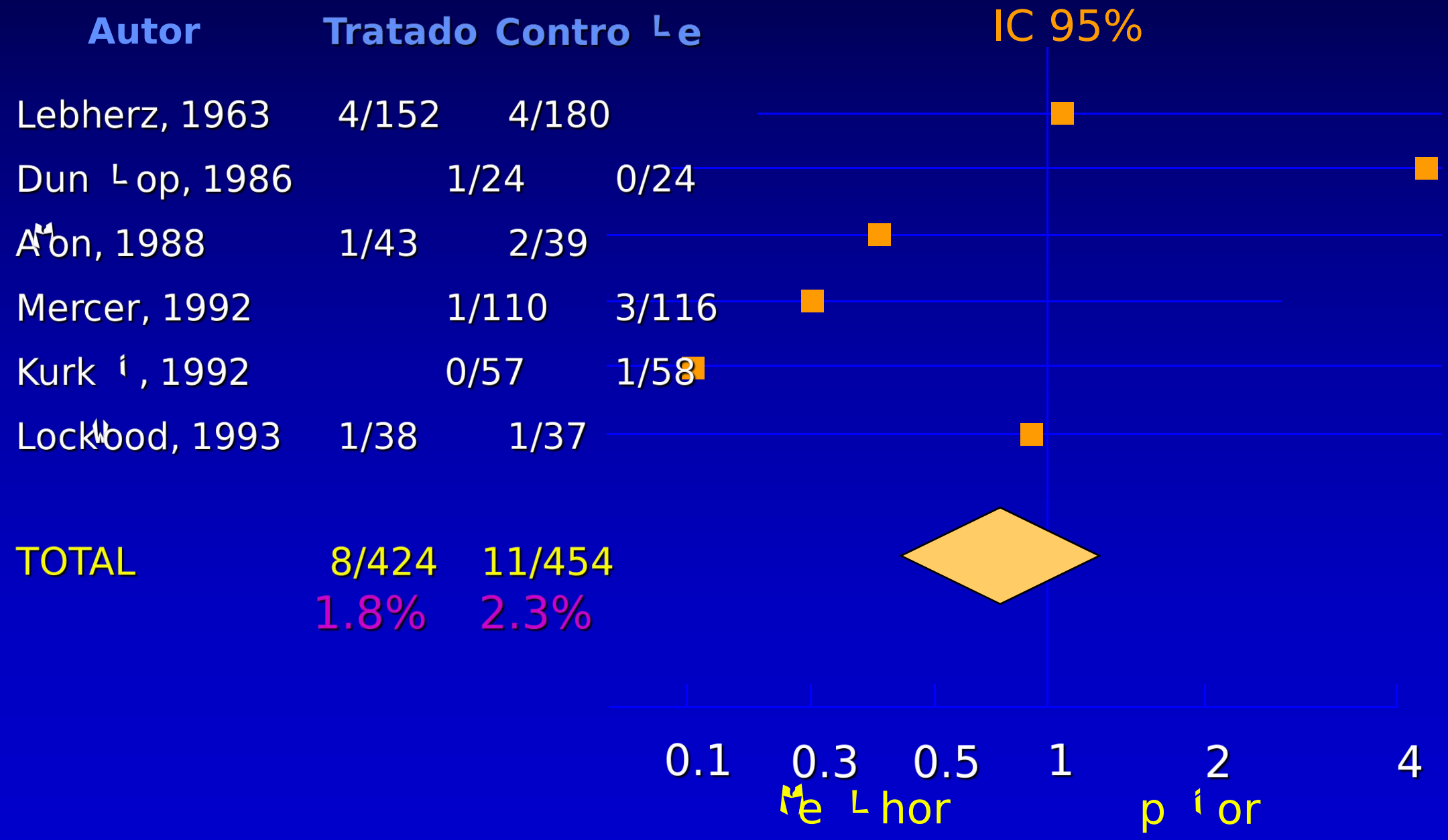
2.500 P └acebo	2.500 A'ox -p └acebo + Er ⁱtro	Sub-tota └ 1: 5.000 A'ox -p └acebo
2.500 A'ox + Er ⁱtro-p └acebo	2.500 A'ox + Er ⁱtro	Sub-tota └ 2: 5.000 A'ox -at ⁱva
Sub-tota └ A: 5.000 Er ⁱtro-p └acebo	Sub-tota └ B: 5.000 Er ⁱtro-at ⁱva	Tota └: 10.000

A'oxac ⁱ └ ⁱna (250'g) +
Ac. C └avu └ân ⁱco(125 'g)
Er ⁱtro' ⁱc ⁱna (250'g)

Antibiótico e RPPM e Mortalidade Perinatal



Antibiótico e RPPM e Mortalidade Perinatal



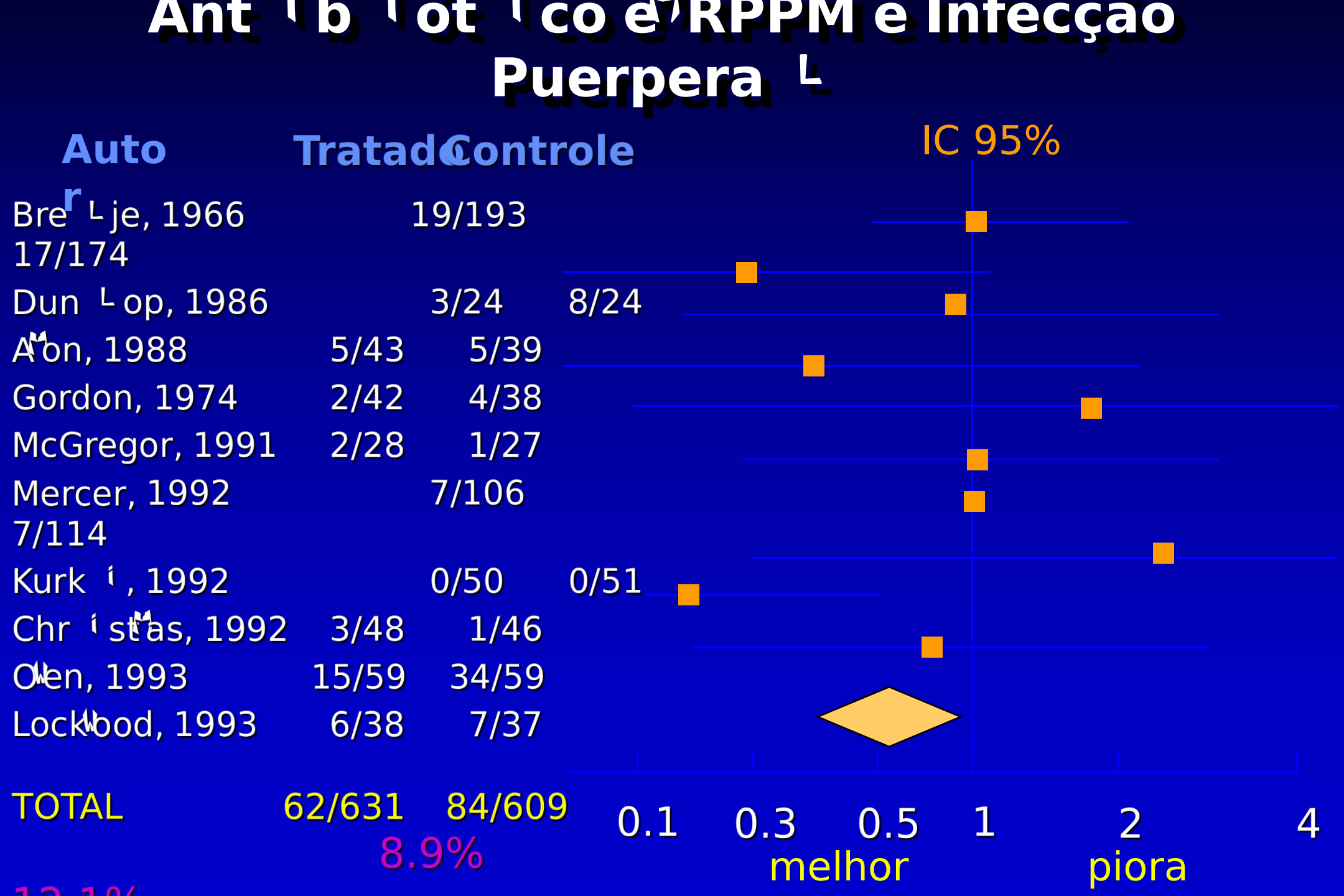
Desfechos maternos e neonatais e casos de RPPM a Locadas eritromicina

ORACLE

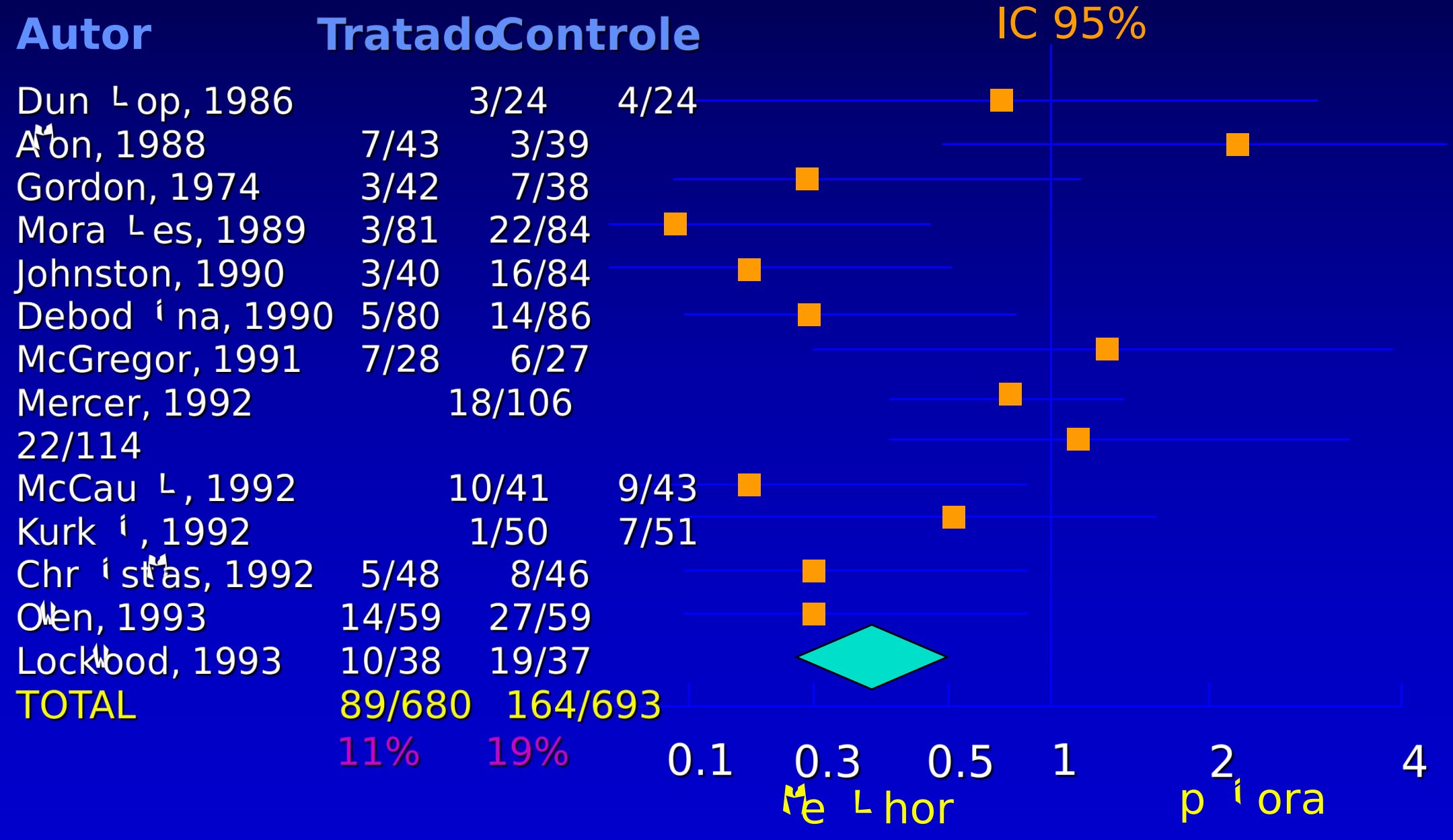
Lancet 357, March 31,2001

	Erythro 1190	Placebo 1225	p	
Parto até 48h	34.8%	40.7	0.004	*
Peso nascimento	2120 (766)	2072 (769)	0.32	
Surfactante	14.8%	17.7%	0.05	*
Adm UTIN	70.3%	71.8%	0.39	
SDR	19.8%	21.7%	0.25	
Hemocultura positiva	5.7%	8.2%	0.02	*
ECN	0.9%	0.5%	0.20	
O_2 at 36 weeks	5.5%	6.2%	0.49	
Abnormal brain US	4.2%	5.0%	0.36	
Mortes	5.9%	6.7%	0.41	
Desfecho primário comp	12.7%	15.2%	0.08	*

Antibiotico e RPPM e Infecçao Puerpera



Antibiotico e RPPM e Corioamnionite



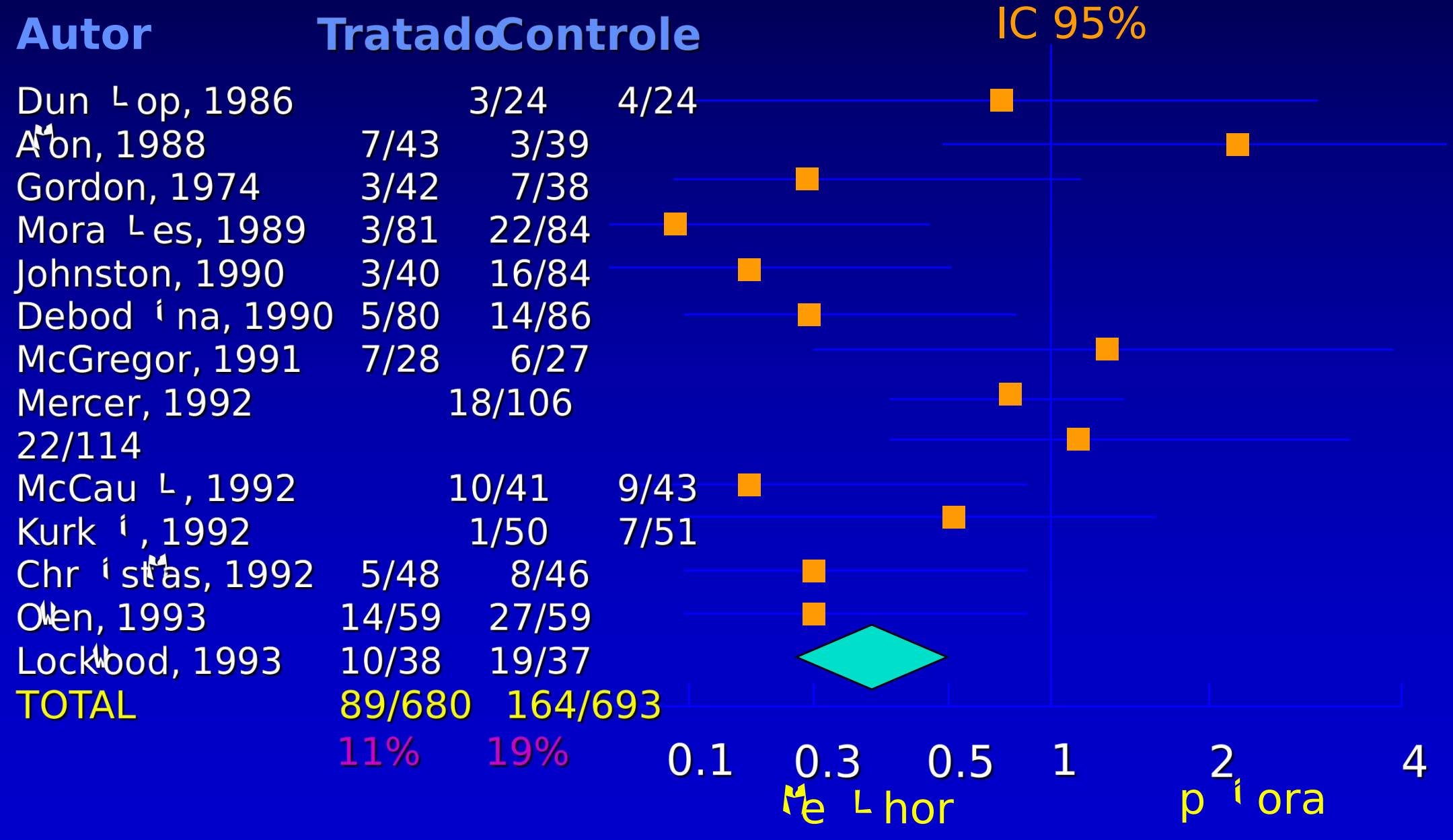
Desfechos maternos e neonatais em casos de RPPM a Locadas a oxicilina

ORACLE

Lancet 357, March 31,2001

	Co-amoxi 1205	Placebo 1225	p	
Parto até 48h	30.5%	40.7	<0.0001	*
Peso nascimento	2083 (755)	2072 (769)	0.69	
Surfactante	15.1%	17.7%	0.08	*
Adm UTIN	70.4%	71.8%	0.42	
SDR	20.0%	21.7%	0.3	
Hemocultura positiva	5.7%	8.2%	0.02	*
ECN	1.9%	0.5%	0.001	*
O_2 at 36 weeks	5.7%	6.2%	0.62	
Abnormal brain US	3.8%	5.0%	0.16	
Morte	6.6%	6.7%	0.89	
Desfecho primário comp	12.7%	15.2%	0.08	*

Antibiotico e RPPM e Corioamnionite

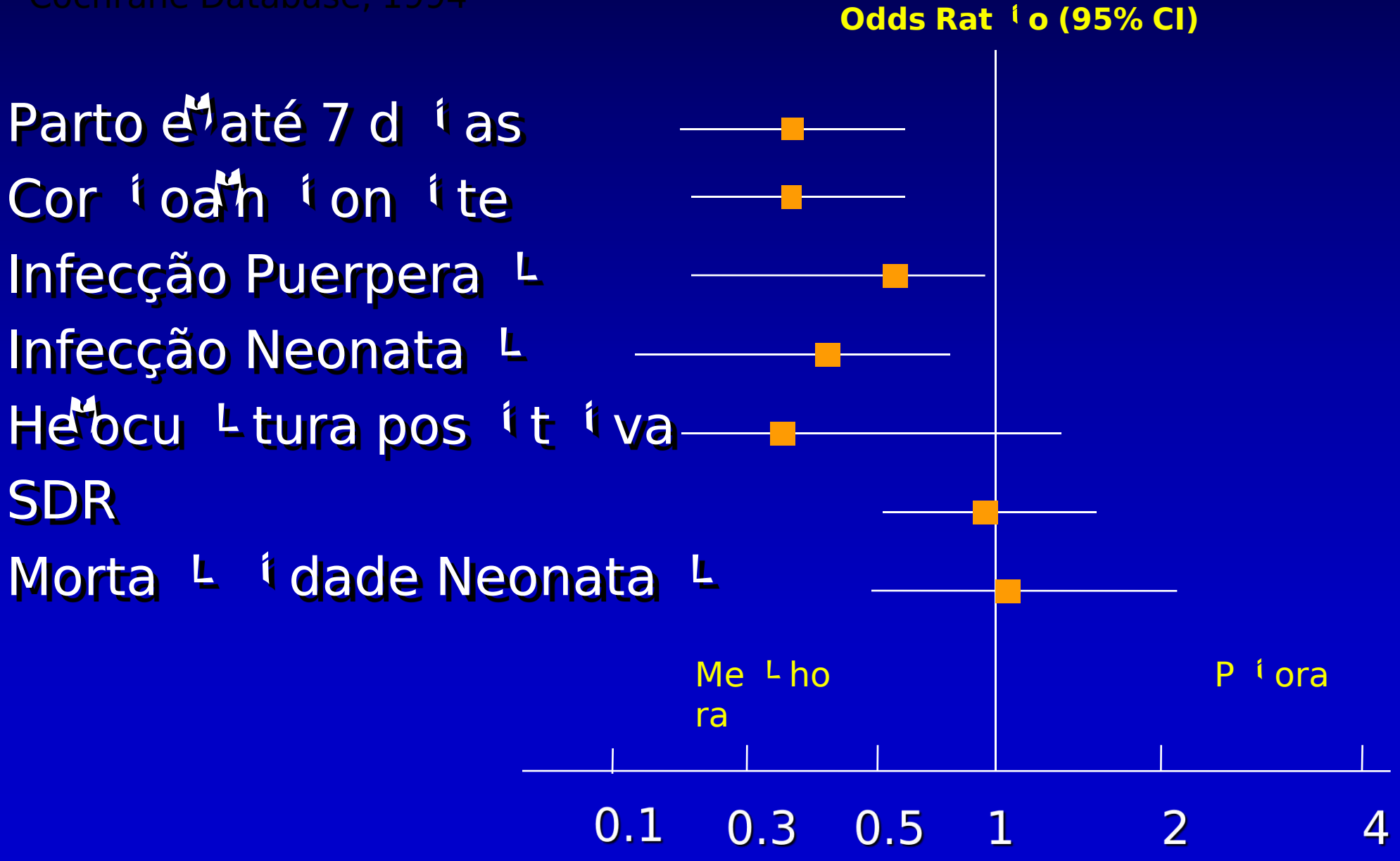


Características básicas de 81 gestantes complicadas por TPP e RPPM

	Metronidazol/Amoxicilina (N= 41)		Placebo (N= 40)		Total (N= 81)	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Média idade materna(anos)	22,8	5,4	22,4	4,7	22,6	5,1
Id. gestacional na entrada (média)	30,2	2,5	30,5	2,0	30,3	2,8
< 26 semanas	01	2,4	00		01	1,2
26 - 28	11	26,8	07	17,5	18	22,2
29 – 31	14	34,1	17	42,5	31	38,3
32 – 34	15	36,6	16	40,0	31	38,3
Dilatação cervical (cm)						
0 - 1	27	65,9	24	60,0	51	63,0
2 - 3	12	29,3	14	35,0	26	32,1
≥ 4	02	4,9	02	5,0	04	4,9
Drogas prescritas						
Esteróides	41	100	40	100	81	100
B- agonistas	40	97,6	40	100	80	98,8
Indometacina	01	2,4	00	-	01	1,2

Uso de antibiótico e RPPM

Cochrane Database, 1994



buição das 81 pacientes em relação ao prolongamento da ge

Prolongamento da gravidez	Antibióticos N = 41	%	Placebo N= 40	%	P	x^2
Parto até 48 horas	05	12,1	20	50,0	0.0006	11.85
Parto até 7 dias	13	31,7	06	15,0	0.13	2.29
Parto até 15 dias	10	24,3	08	20,0	0.83	0.04
Parto até 20 dias	02	4,8	04	10,0	0.32	0.21
Parto até > 21 d	11	26,8	02	5,0	0.01	5.63
Média (dias)	13 dias		8 dias			

Distribuição das 34 pacientes com trabalho de parto pré-termo com bolsa íntegra em relação ao prolongamento da gestação

Prolongamento da gravidez	Antibióticos N = 17	%	Placebo N= 17	%	P	x^2
Parto até 48 h	00	-	05	29,4	0.02	3.75
Parto até 7 dias	05	29,4	05	23,5	0.70	0.14
Parto até 15 dias	03	17,6	03	17,6	0.67	0.20
Parto até 20 dias	01	5,9	03	17,6	0.30	0.28
Parto >21 dias	08	47,1	01	5,9	0.01	4.50
Média em dias	15,6		10,0			

Distribuição das 47 pacientes com ruptura prematura pré-termo de membranas em relação ao prolongamento da gestação

Prolongamento da gravidez	Antibióticos N = 24	%	Placebo N= 23	%	P	x^2
Parto até 48 h	05	20,8	15	56,5	0.005	7.74
Parto até 7 dias	08	33,3	01	13,0	0.02	4.64
Parto até 15 dias	07	29,2	05	13,0	0.80	0.06
Parto até 20 dias	01	4,16	01	17,3	0.74	0.48
Parto >21 dias	03	12,5	01	-	0.32	0.23
Média em	10,5		6,6			

Distribuição das 81 pacientes em relação à morbidade e mortalidade neonatal

Morbidade e mortalidade neonatal	Antibióticos N = 41	%	Placebo N= 40	%	P	x^2
SDR	09	21,9	16	40,0	0.08	3.05
USTF anormal	02	4,8	08	20,0	0.03	3.00
Enterocolite necrosante	00		00			
Sepse neonatal	03	7,3	08	20,0	0.17	1.80
Óbito	01	2,4	02	5,0	0.49	0.00

Distribuição das 34 pacientes em relação à morbidade e mortalidade neonatal em parto pré-termo com bolsa íntegra

Morbidade e Mortalidade neonatal	Antibióticos N = 17	%	Placebo N= 17	%	P	x²
SDR	02	17,7	06	35,2	0.11	1.47
Sepse neonatal	00		02	17,7	0.24	0.53
USTF anormal	00	00	02	17,7	0,24	0,53
Enterocolite necrosante	00		00			
Óbito	00		00			

Distribuição das 47 pacientes com ruptura prematura pré-termo de membranas em relação à morbidade e mortalidade neonatal

Morbidade e mortalidade neonatal	Antibióticos N = 24	%	Placebo N= 23	%	P	x^2
SDR	07	29,2	10	43,4	0.47	0.51
USTF anormal	02	8,3	06	42,9	0.12	1.35
Enterocolite necrosante	00		00			
Sepse neonatal	03	12,5	06	42,9	0.20	0.66
Óbito	01	4,2	02	8,7	0.48	0.00

Distribuição das 81 pacientes em relação aos resultados maternos

Morbidade materna	Antibióticos N = 41	%	Placebo N= 40	%	P	x^2
Corioamnionite	01	2,4	04	10,0	0.17	0.91
Morbidade febril puerperal	03	7,3	07	17,5	0.14	1.11
Média de permanência no hospital	7,4		8,3			

Distribuição das 34 pacientes em relação aos resultados maternos em parto pré-termo com bolsa íntegra

Morbidade materna	Antibióticos N = 17	%	Placebo N= 17	%	P	x^2
Corioamnionite	00		00			
Morbidade febril puerperal	01	5,8	02	11,7	0.5	0.00
Média de permanência no hospital	7,4		9			

Distribuição das 47 pacientes com ruptura prematura pré-termo de membranas em relação aos resultados maternos

Morbidade materna	Antibióticos N = 24	%	Placebo N= 23	%	P	x^2
Corioamnionite	01	(4,2%)	04	(17,5%)	0.16	0.99
Morbidade febril puerperal	02	(8,3%)	05	(21,7%)	0.17	0.90
Período de latência (dias)	10		07			
Média de permanência no hospital	11,3		12,6			

DISCUSSÃO

ESTUDOS PROSPECTIVOS CONTROLADOS PARA TRATAMENTO DO TPP COM ANTIBIÓTICOS

Autores	Amostra	IG	Antibiótico	Duração	Prolong.
Newton et al (89)	95	24-34	ampic.IV/erit.oral	7 dias	NS
Norman et al (94)	82	26-30	ampic.IV/metron.oral**	5 dias	S
Hauth et al (95)	624	22-34	metron/eritro.oral	10 dias	S
Svare et al (97)	110	26-34	ampic.IV+metro.IV +piper/metron.oral	Até parto	S
Oyarzun et al (98)	173	22-36	amoxic+metro.	10 dias	NS
Kenyon et al (01)	6295	< 37	eritromicina **	10 dias	S
			amox+ac.clav.	10 dias	S

ESTUDOS PROSPECTIVOS CONTROLADOS COM ANTIBIÓTICOS NA RPPM / PERÍODO DE LATÊNCIA

Autores	amostra n.	IG	antibióticos	duração de latência
Morales et al(88)	165	26-34	ampic/eritr*	10 dias > 15 dias
Nadisauskiene(91) S	110	26-34	ampic.oral	7 dias
Christmas et al (92) S	94	20-34	ampic/gent/clind+ ampic.ác.clav.	7 dias
Mercer er al(97) S	614	24-32	ampic+eritr.**	5 dias
Kenyon et al(01) S	4826	< 37	eritromicina **	10 dias
			amox+ac.clav.	10

ESTUDOS PROSPECTIVOS CONTROLADOS COM ANTIBIÓTICOS PARA AVALIAR A MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL EM RPPM

Autores	N	IG	antibióticos	duração	morb / mort.
Gordon et al (74)	80	-	ampic.IV/oral	8 dias	NS
Dunlop et al (86)	48	-	cefalex/oral	até o parto	S
Nadisauskiene(91)	110	26-34	ampic.oral	7 dias	S
Christmas et al (92)	94	20-34	ampic/gent/clind+ ampic.ác.clav.	7 dias	NS
Mercer et al(97)	614	24-32	ampic+eritr.**	5 dias	S
Kenyon et al(01)	6295	< 37	eritromicina **	10 dias	NS

ESTUDOS PROSPECTIVOS CONTROLADOS COM ANTIBIÓTICOS PARA AVALIAR A MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL EM TPP.

Autores	N	IG	antibióticos	duração	S morb / mort
Norman et al(94)	82	26-30	ampic.IV/metron.oral**	5 dias	
Svare et al(97)	110	26-34	ampic.IV+metro.IV +piper/metron.oral.	até o parto	NS
Oyarzun et al(98)	173	22-36	amoxic+metro.	10 dias	NS
Kenyon et al(01)	6241	> 37	eritomicina	10 dias	NS
			amox+ác.clav.	10 dias	NS

ESTUDOS PROSPECTIVOS CONTROLADOS COM ANTIBIÓTICOS PARA AVALIAÇÃO DA MORBIDADE MATERNA EM RPPM

Autores	amostra	IG	antibióticos	duração	morb / mort
Gordon et al(74)	80	-	ampic.EV/oral	8 dias	S
Dunlop et al(86)	48	-	cefalex/oral	até o parto	S
Christmas et al (92)	94	20-34	ampic/gent/clind+ ampic.ác.clav.	7 dias	NS

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1. A associação de amoxicilina e metronidazol prolonga a gestação e o período de latência.

2. Reduz as morbidades neonatais:SDR, hemorragia intraventricular, sepse e óbito neonatal.

3. Reduz as morbidades maternas: corioamnionite e morbidade febril puerperal.

CONCLUSÕES

4. Uma adequação na terapia antibiótica profilática surge promitente para o tratamento do parto pré-termo e RPPM.

5. A terapia antibiótica associada aos uterolíticos e corticosteróides antenatais, pode ser considerada indispensável para a melhoria do prognóstico materno-fetal.