

## Premature membranes rupture: a clinical approach

# Rotura prematura de membrana: abordagem clínica

Carolina Nascimbeni Rodrigues Cruz<sup>1</sup>  
 Felipe Zucareli Santana<sup>1</sup>  
 Gabriel Alcala Souza e Silva<sup>1</sup>  
 Guilherme Bento de Carvalho<sup>1</sup>  
 Carolina Ciattei de Paula<sup>1</sup>  
 Mauro da Silva Casanova<sup>1</sup>

### RESUMO

A rotura prematura de membranas (RPM) é conceituada como corioamniorrexe espontânea que ocorre antes do início do trabalho de parto, independentemente da idade gestacional. Ocorre, aproximadamente, em 10% das gestações. A maioria dos casos incide em pacientes de termo e 2-3% dos casos em gestações pré-termo. Seu diagnóstico, em 90% das vezes, é clínico. Em relação às condutas, a intenção é reduzir ao máximo os prejuízos para o binômio materno-fetal, mas essa é uma tarefa complicada e que ainda suscita muitas discussões. Prioriza-se a interrupção da gestação na presença de corioamnionite ou sofrimento fetal. Na ausência destes, as condutas devem ser individualizadas de acordo com a idade gestacional, levando em conta o uso de corticoterapia e neuroprofilaxia com sulfato de magnésio.

#### Descritores:

Ruptura prematura de membranas fetais;  
 Líquido amniótico;  
 Diagnóstico;  
 Terapêutica

### ABSTRACT

Premature membranes rupture (PMR) is conceptualized as spontaneous chorioamniorrex that occurs before labor begins, regardless of gestational age. It occurs in approximately 10% of pregnancies. The majority of cases are in term pregnancies patients and 2-3% of cases in preterm pregnancies. The diagnosis is predominantly clinical (about 90%). In relation to the management, the intention is to reduce to the maximum the losses to the maternal-fetal binomial, but this is a complicated task and that still raises many discussions. Discontinuation of gestation is prioritized in the presence of chorioamnionitis or fetal distress. In the absence of these, the management should be individualized according to gestational age, taking into account the use of corticosteroids and neuroprophylaxis with magnesium sulfate.

#### Keywords:

Fetal membranes;  
 Premature rupture;  
 Amniotic fluid;  
 Diagnosis;  
 Therapeutics

1. Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva, SP, Brasil. **Autor correspondente:** Mauro da Silva Casanova. Rua João Vicente Pereira, 520, Ribeirão Preto, SP, Brasil. casanova\_mauro@hotmail.com. **Data de Submissão:** 03/10/2017. **Data de Aprovação:** 12/12/2017.



## INTRODUÇÃO

A rotura prematura de membranas (RPM) é conceituada como corioamniorrexe espontânea que ocorre antes do início do trabalho de parto, independentemente da idade gestacional.

Quando essa rotura ocorre antes de 37 semanas, ela é denominada como RPM pré-termo, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade perinatais. O tempo decorrido entre a ruptura e o início espontâneo do trabalho de parto é conhecido como período de latência (PL) e a sua duração mantém correlação direta com o risco de infecção e inversa com a idade gestacional (IG).<sup>(1)</sup>

A RPM ocorre, em média, em 10% das gestações. A maioria incide em pacientes no termo e em 2-3% no pré-termo. A RPM pré-termo é a principal causa de trabalho de parto prematuro, sendo responsável por 30-40% de todos os partos pré-termos e contribui com cerca de 20% das mortes perinatais no período.<sup>(1-3)</sup>

Existem alguns fatores de risco descritos para a ocorrência de RPM. Dentre os fatores modificáveis destacam-se: cervicovaginites, incompetência istimocervical, tabagismo, amniocentese, biópsia de vilos coriônicas, coito, deficiência de vitamina C e minerais e exames cervicais repetidos. Por sua vez, os fatores de risco não modificáveis são: antecedentes de cirurgias prévias, antecedentes de RPM, sangramento vaginal, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, inserção marginal do cordão umbilical, hiperdistensão uterina (gestação múltipla e polidrâmio).<sup>(2,3)</sup>

A etiologia da RPM é multifatorial, no entanto, de todas as possíveis causas envolvidas no processo, a infecção bacteriana é a associação encontrada com maior frequência. Cerca de 40% dos casos de RPM têm diagnóstico clínico de corioamnionite e 70% apresentam diagnóstico histológico de infecção.<sup>(3)</sup>

A RPM associa-se a importantes complicações maternas e perinatais, e a patologia que envolve mais agravos é aquela que ocorre longe do termo. Na gravidez a termo destacam-se: maior risco de infecção materna e fetal e toco-traumatismos.<sup>(1)</sup>

Por sua vez, na RPM pré-termo, a frequência e severidade das complicações neonatais variam de acordo com

a IG e o momento em que ocorre o parto. A síndrome da angústia respiratória (SAR) é a complicação mais encontrada em qualquer IG e outras morbidades incluem: enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e sepse. Entre os bebês que sobrevivem, as hemorragias intraventriculares e enterocolites necrotizantes são raras quando o parto ocorre depois de 32 semanas de gestação. Culturas positivas para sepse, em sangue ou líquido, apresentam queda significativa de frequência quando os partos ocorrem entre 27 e 30 semanas de gestação, e com modesta redução de casos de sepse para cada semana a mais depois desse período.<sup>(1,3)</sup>

Sendo assim, tornam-se imperativos o correto diagnóstico de tais situações, o qual é predominantemente clínico, e uma pesquisa e análise das condutas de melhor embasamento científico para uma possível uniformização das rotinas de serviço, visando os melhores resultados maternos e perinatais.

## MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma abordagem crítica da literatura especializada, realizada entre janeiro e novembro de 2017, no qual realizou-se uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca Cheddi Gattaz da Faculdade de Medicina da Catanduva e por artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Lilacs/Scielo, Medline/Biblioteca Cochrane e UpToDate ([www.uptodate.com/online](http://www.uptodate.com/online)).

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine. As palavras-chave utilizadas na busca foram: rotura prematura de membranas fetais, líquido amniótico, diagnóstico e terapêutica.

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem diagnóstica e terapêutica da rotura prematura de membranas. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais métodos diagnósticos e condutas empregados em rotinas de serviços de obstetria, visando identificar quais promovem os melhores resultados perinatais e maternos.

## DISCUSSÃO

A abordagem diagnóstica da RPM é clínica, pois esse evento ocorre de modo espontâneo e evidente. Cerca de 90% dos casos dispensam pesquisas laboratoriais. Todavia, a confirmação do diagnóstico por meio do exame perineal e com espéculo é importante para afastar incontinência urinária, vaginites, cervicites, presença de muco associada à dilatação e apagamento do colo, sêmen e duchas vaginais prévias. Em casos de dúvida, os dois exames laboratoriais mais usados para a confirmação diagnóstica de RPM são: medida do pH vaginal e teste da cristalização do muco cervical.<sup>(4)</sup>

O teste da medida do pH pode ser realizado por meio do papel de nitrazina, o qual deve ser aplicado na parede ou conteúdo vaginal; se sua cor alterar-se para tonalidades azuis (alcalino), este é positivo. Esse teste sugere presença de líquido amniótico no conteúdo vaginal quando o resultado do pH é  $\geq 6,0$ , uma vez que o pH vaginal normal oscila em torno de 3,8-4,5 e o do líquido amniótico varia entre 7,1-7,3.

Outro importante método de confirmação diagnóstica de RPM é o teste da cristalização do muco cervical, o qual deve ser realizado com amostras de conteúdo vaginal coletadas do fundo de saco posterior ou da parede lateral da vagina, para evitar o muco cervical, pois este pode proporcionar um resultado falso positivo. O conteúdo coletado deve estar disposto sobre uma lâmina que, após seca, deve evidenciar, sob microscopia ótica, cristais em formato de samambaia para que seja confirmada a presença de líquido amniótico.<sup>(4)</sup>

Após 48h de latência, o teste da nitrazina apresenta 9,4% de resultados falso negativos devido à escassez de líquido amniótico do fundo de saco. Além disso, cervicites, vaginites, presença de urina no conteúdo vaginal, sêmen e sangue estão associados a 17,4% de resultados falso positivos. O teste da cristalização do conteúdo vaginal também pode ser afetado por estes mesmos fatores: neste caso, os falso negativos são em torno de 13-30%, e os falso positivos de 5-30%.

Estudos recentes enfatizam a pesquisa de agentes bioquímicos presentes em altos níveis no líquido amniótico: prolactina, alfa-fetoproteína, fibronectina fetal, ureia, lactato, gonadotrofina coriônica e creatina. No entanto, alguns

desses testes são muito complexos, caros ou ainda não apresentam boas evidências científicas, sendo assim de difícil aplicação na prática clínica.<sup>(5)</sup>

É prudente que o toque vaginal seja evitado até que o diagnóstico de RPM seja totalmente excluído, pois estudos mostram que esse exame diminui o período de latência e aumenta as chances de infecção, além de que acrescenta pouco em relação ao exame especular.

O exame especular possibilita ainda a coleta de culturas, caso essas não tenham sido feitas recentemente ou quando há uma nova suspeita de infecção. O toque vaginal deve ser proscrito, principalmente se a conduta a ser tomada for conservadora.<sup>(1)</sup>

Em relação às condutas, a intenção é reduzir ao máximo os prejuízos para o binômio materno-fetal, mas essa é uma tarefa complicada e que ainda suscita muitas discussões. A interrupção da gestação (ativa), a conduta conservadora (quando utilizam-se medidas para postergar a resolução da gravidez, tais como inibição do trabalho de parto e utilização de antimicrobianos) e a conduta expectante são as soluções possíveis.

Para que se escolha uma ou outra, é necessário levar em conta a idade gestacional, a maturação pulmonar, presença de infecção, sofrimento fetal e recursos técnicos neonatais. Além disso, também deve ser realizada a avaliação do volume do líquido amniótico, do crescimento e da vitalidade fetal.<sup>(1-6)</sup>

Após o diagnóstico de corioamniorrexe prematura, a propedêutica inicial consiste em internação hospitalar por, no mínimo, 48-72h seguida de hiper-hidratação e reavaliação do índice de líquido amniótico (ILA). Torna-se importante a realização de curva térmica a cada 4 horas, hemograma completo, urina tipo I, urocultura, sorologias, coleta de swab vaginal e anal para estreptococos do grupo B, ultrassonografia obstétrica e cardiotocografia.<sup>(7)</sup>

Nas situações em que a RPM ocorre após 34 semanas, a interrupção da gravidez é, na maioria dos casos, benéfica, sendo os riscos de infecção maiores do que as complicações por prematuridade.<sup>(8)</sup> A adoção da conduta conservadora nesse momento está associada a maiores riscos de amnionites e hospitalização prolongada das mães,



além de não evidenciar redução significativa das complicações associadas à prematuridade. Para a RPM que ocorre entre 32 e 33 semanas de gravidez, a avaliação da maturidade pulmonar deve ser realizada, se disponível, pois a comprovação de tal maturidade assegura que não haverá ganhos significativos com a tentativa de prolongar a gestação.<sup>(9)</sup>

Outra opção seria adotar a conduta expectante em RPM após 34 semanas, desde que não haja evidências de corioamnionite ou sofrimento fetal.<sup>(8)</sup> Como há um maior risco de compressão cefálica e de cordão, deve ser realizada monitorização cardíaca fetal, a qual também proporciona redução do número de toques vaginais, o que diminui o risco de infecções.<sup>(8,9)</sup>

Visando à prevenção de casos de infecção neonatal de início precoce pelo estreptococo do grupo B (EGB), prioriza-se o rastreio de todas as gestantes entre 35 e 37 semanas, assim como daquelas que apresentem trabalho de parto pré-termo, corioamniorrexe ou estejam imunocomprometidas. O rastreio é feito por meio de cultura vaginal e endoanal para identificar aquelas colonizadas pelo EGB. Se há perspectiva de parto em 48h e a paciente tenha infecção por EGB confirmada ou não investigada, preconiza-se o tratamento com penicilina cristalina até o parto ou por 48h da seguinte forma: 5.000.000 UI endovenosa (dose de ataque) seguido de 2.500.000 UI endovenosa a cada 4 horas. Alternativas terapêuticas recomendadas são ampicilina 2g endovenosa (dose de ataque) e 1g endovenosa a cada 6 horas (manutenção) ou ainda clindamicina 900mg endovenosa de 8 em 8 horas.<sup>(10,11)</sup>

Em gestações abaixo de 23 semanas, não há consensos bem definidos para escolha de condutas. Aproximadamente metade das mulheres que apresenta RPM no segundo trimestre de gestação vai entrar em trabalho de parto uma semana após o evento e cerca de 22% continuarão grávidas por mais um mês. Aquelas classificadas como RPM pré-termo "pré-viável" (<23 semanas), estão geralmente associadas à morte neonatal. Sendo assim, a decisão pela melhor conduta deve ser individualizada.<sup>(12)</sup> É de suma importância a conscientização dos pais sobre os riscos e benefícios das condutas tanto expectante quanto ativa. Caso a família opte pela expectante, deve-se registrar tal escolha em prontuário.<sup>(6)</sup>

As intervenções imediatas, em gestações abaixo de 23 semanas, podem levar ao óbito pela imaturidade fetal. Todavia, as condutas conservadoras não garantem que o parto ocorrerá quando a viabilidade tiver sido alcançada.

Além do que, a manutenção da gestação inclui riscos de infecção elevados, descolamento placentário, hipoplasia pulmonar, hemorragias puerperais e óbitos fetais intra-útero. Existem estudos que incluem amniocinfusão ou formas de selar as membranas, mas ainda não há resultados que permitam o uso de tais terapias na prática clínica de rotina.<sup>(13, 14)</sup>

Nas gestações entre 24 e 32 semanas, a conduta priorizada é a conservadora, pois permite o ganho de peso e amadurecimento fetal. Esta só não deve ser escolhida em casos de maturidade pulmonar comprovada, presença de corioamnionite ou sofrimento fetal, nos quais a interrupção da gestação se faz necessária.

Apesar da conduta conservadora, algumas mulheres darão à luz após um curto período de latência. Há associação comprovada entre pequeno volume de líquido amniótico e menor período de latência, todavia este parâmetro não pode ser usado isoladamente para a determinação ou não da conduta conservadora.<sup>(12,15)</sup> Nestes casos, a conduta expectante realizada ambulatorialmente não é recomendada uma vez que não existem evidências sólidas sobre sua segurança.<sup>(8)</sup>

A combinação de febre (temperatura >38°C), aumento da sensibilidade uterina e/ou taquicardia materna ou fetal, na ausência de outro foco infeccioso, sugerem infecção intrauterina e indicam resolução imediata da gravidez. A amniocentese guarda boa relação com a presença de infecção intrauterina, principalmente ao mostrar níveis de glicose menores que 16-20mg/dl, positividade para Gram ou se a cultura do líquido for positiva. As culturas positivas de líquido amniótico associadas a aumento de interleucinas são preditores de menor período de latência e maior morbidade das infecções perinatais. Entretanto, o tempo necessário para a obtenção dos resultados desses exames é, geralmente, longo, o que inviabiliza o uso de tais recursos na prática clínica.<sup>(16,17)</sup>

Assim sendo, quando está indicada a conduta conservadora, além do repouso e da cuidadosa monitorização materna, avaliações da vitalidade fetal e rastreio de infec-



ções, é necessário a utilização de terapias com corticosteroides e antibióticos.<sup>(2)</sup> A terapia uterolítica não está mais indicada em casos de RPM, uma vez que estudos comprovaram que esta terapêutica não é capaz de prolongar o período de latência ou gerar benefícios neonatais.<sup>(8,18)</sup>

Está bem estabelecido que a administração antenatal de corticosteroides para mulheres com alto risco de terem bebês prematuros é uma das intervenções obstétricas mais efetivas na redução da morbimortalidade perinatal. Os corticosteroides são comprovadamente importantes para acelerar o desenvolvimento pulmonar, aumentam a produção de surfactante, reduzem risco de síndrome do desconforto respiratório e hemorragia intraventricular, além de proverem benefícios neurológicos em longo prazo.

O corticoide pode ser a betametasona (duas doses de 12mg intramuscular com 24 horas de intervalo) ou dexametasona (quatro doses de 6mg intramuscular com 12 horas de intervalo), em gestações entre 24 e 34 semanas.<sup>(2,8,19)</sup>

A antibioticoterapia é importante no tratamento e prevenção de infecções decíduais ascendentes, além de promover prolongamento da gravidez e consequentemente reduzir taxas de infecção neonatal e morbidade associadas à prematuridade.<sup>(6)</sup> O melhor regime para a utilização dos antibióticos ainda é motivo de muitos estudos.

Existem vários trabalhos sobre o uso de antibioticoprofilaxia nas RPM abaixo de 34 semanas de gestação. Profilaxias com eritromicina endovenosa mostram bons resultados em alguns estudos randomizados, aumentando o período de latência, reduzindo hemoculturas neonatais positivas, doenças pulmonares e até mesmo hemorragias intraventriculares.<sup>(8,20)</sup>

No entanto, não há uma padronização de esquemas antimicrobianos entre os estudos publicados e, no Brasil, não há disponibilidade de eritromicina para administração endovenosa.

Novos trabalhos apontam os benefícios de uma terapia adjuvante com sulfato de magnésio em RPM pré-termo. A terapêutica mais fundamentada é a administração endovenosa de sulfato de magnésio naquelas mulheres com idade gestacional entre 24 semanas e 31 semanas e 6 dias que apresentem dilatação cervical avançada.

Fazendo prever que o parto ocorra dentro do período de 3h a 24h após a administração do medicamento, a dose mais recomendada é de 6g de sulfato de magnésio em infusão endovenosa ao longo de 30 minutos (dose de ataque) e 2g/hora até o parto ou por 12h no máximo. Readministrações do sulfato de magnésio podem eventualmente serem feitas após 12h, caso ainda não tenha ocorrido o parto, no entanto, com dose menor (4g como dose de ataque e 1g/hora até um máximo de 24h ou até o parto ocorrer).<sup>(8,21,22)</sup>

A importância de tal terapia encontra-se no fato de que a paralisa cerebral é a causa de deficiência motora mais comum na infância, tendo como os principais responsáveis pela morbimortalidade, em nível global, os fatores associados à prematuridade, principalmente quando a idade gestacional é inferior a 28 semanas.

Ainda são necessários mais estudos a longo prazo, com seguimento dessas crianças até pelo menos a idade escolar; no entanto, atualmente, existem menos dúvidas de que o sulfato de magnésio tem um efeito neuroprotetor em situações de extrema prematuridade. Além disso, não existem óbvios efeitos letais, pediátricos, com essa terapêutica.<sup>(21,22)</sup>

## CONCLUSÃO

Com base nas evidências científicas disponíveis até este momento, o diagnóstico de RPM é feito em 90% dos casos com a clínica e exame físico.

Quando ainda existirem dúvidas, usa-se tradicionalmente testes como o da nitrazina e o da cristalização do conteúdo vaginal. Entretanto, estes possuem altos índices falso positivos e negativos, tornando-os pouco confiáveis. Já métodos mais específicos, como a pesquisa de agentes bioquímicos do líquido amniótico, são caros, complexos ou apresentam baixa evidência científica até o momento.

Além disso, nota-se que não há um consenso cientificamente estabelecido que norteie a escolha entre a conduta expectante, conservadora e ativa. A interrupção da gestação é consenso somente na presença de corioamnionite e/ou sofrimento fetal.



Na ausência destes, deve-se individualizar cada caso em sua clínica, idade gestacional e fatores de risco associados para somente, então, tomar a decisão de qual conduta seguir, sempre visando o melhor risco benefício para o binômio materno-fetal.

## REFERÊNCIAS

1. Rezende J. Rotura prematura das membranas. In: Rezende J, Rezende Filho J, Montenegro CAB. *Obstetrícia fundamental*. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 283-287.
2. Golino PS, Chein MB, Brito LMO. Ruptura prematura de membranas: fisiopatologia, diagnóstico e conduta. *Femina*. 2006; 34: 711-717
3. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *Rotura prematura de membranas. Projetos Diretrizes*. Brasília: ABM; CFM; 2008.
4. Tigga M, Malik S. Various biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes: a cost effective analysis. *Internet J Gynecol Obstet*. 2014;19(01):1-6
5. Dartibale CB, et al. Determinação qualitativa de gonadotrofina coriônica humana no lavado vaginal para o diagnóstico precoce de ruptura prematura de membranas fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39:317-321.
6. Strevens H, Allen K, Thornton JG. Management of premature prelabor rupture of the membranes. *Ann N.Y. Acad Sci* 2010; 1205: 123-129.
7. National Institute of Health and Care Excellence. *Guideline for preterm labour and birth*. Published: 20 November 2015 nice.org.uk/guidance/ng25.
8. Practice Bulletin No. 172 Summary: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*: October 2016 - Volume 128 - Issue 4 - p 934-936
9. Bond DM 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 of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub4.
10. CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR*.2010; 59 (RR-10): 1-27.
11. Freitas FT, Romero GA. Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: a descriptive study. *Braz J Infect Dis*. 2016; 21(1): 92-97.
12. Lorthe E, 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. *The Journal of Pediatrics* ,e2. 2017: (182): 47-52.
13. Silva SALC, Moraes Filho OB, Ferreira Neto PP, Silva AFS, Andrade RTC, Cavalcante A. Tratamento da ruptura prematura de membranas – técnicas experimentais. *FEMINA* 2008; 36: 419-423
14. Crowley AE, Grivell RM, Dodd JM. Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD010218. DOI: 10.1002/14651858.CD010218.pub2.
15. Wagner P et al. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24 + 0 weeks' gestation. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017: (203): 121-126.
16. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatal* 2010; 37(2): 339-354
17. Lajos G, et al. Colonização bacteriana do canal cervical em gestantes com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Nov 07] ; 30(8): 393-399. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032008000800004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000800004&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000800004>.
18. Lorthe, E et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017: (217): Issue 2 , 212.e1 - 212.e12
19. Committee Opinion No. 713 Summary: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics & Gynecology*: August 2017 - Volume 130 - Issue 2 - p 493-494
20. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
21. Castro JS, Gameiro M, Araújo C, Pinto A, Teles TP. Sulfato de magnésio para a neuroproteção fetal, uma revisão de literatura. *Acta Obstet Ginecol Port* 2014; 8(4): 391-397.
22. Coutinho T, Coutinho CM, Coutinho LM. Sulfato de Magnésio: um avanço na neuroproteção fetal? *FEMINA* 2013; 41: 165-162.