

Ruptura prematura de membranas em gestação pré-termo: uma revisão integrativa da literatura

Premature rupture of membranes in preterm pregnancy: an integrative literature review

Rotura prematura de membranas en el embarazo prematuro: una revisión integrativa de la literatura

Maíra Machado da Fonseca¹, José Fernandes de Souza Viana¹.

RESUMO

Objetivo: Apresentar os fatores etiológicos associados à Ruptura Prematura de Membranas em Gestação Pré-Termo (RPMPT), bem como os métodos de diagnóstico e as possíveis condutas que podem ser adotadas diante dessa manifestação clínica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com levantamento de documentos científicos realizado na Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e PubMed, utilizando os descritores Ruptura prematura de membranas fetais, complicações, etiologia, manejo clínico, parto prematuro. **Resultados:** Após a busca nas bases de dados foram encontrados 1.755 documentos científicos e destes somente 18 artigos apresentaram dados pertinentes a esse estudo; 4 artigos abordaram os fatores de risco, 4 artigos abordaram formas de diagnóstico e 10 artigos as formas de manejo clínico. **Considerações finais:** Por meio da análise dos estudos selecionados pode-se inferir que ainda há necessidade de mais pesquisas para que de fato sejam elucidados as possíveis etiologias e fatores de riscos; além disso, determinar um diagnóstico específico e sensível que permita que o mesmo seja realizado de forma precoce e consequentemente permitir melhorias no manejo clínico, visando melhores desfechos para o binômio materno-fetal.

Palavras-chave: Gestação, Complicações, Manejo clínico, Diagnóstico, Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To present the etiological factors associated with premature Rupture of Membranes in Preterm Pregnancy (RPMPT), as well as the diagnostic methods and possible approaches that can be adopted in the face of this clinical manifestation. **Methods:** This is an integrative literature review, with a survey of scientific documents carried out in the Virtual Health Library, Scientific Electronic Library Online, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences and PubMed, using the descriptors Premature rupture of membranes Fetal complications, etiology, clinical management, preterm delivery. **Results:** After searching the databases, 1,755 scientific documents were found and of these only 18 articles presented data relevant to this study; 4 articles addressed risk factors, 4 articles addressed forms of diagnosis and 10 articles addressed forms of clinical management. **Final considerations:** Through the analysis of the selected studies, it can be inferred that there is still a need for more research so that the possible etiologies and risk factors are in fact elucidated; in addition, to determine a specific and sensitive diagnosis that allows it to be performed early and, consequently, allow improvements in clinical management, aiming at better outcomes for the maternal-fetal binomial.

Keywords: Pregnancy, Complications, Clinical management, Diagnosis, Risk factors.

RESUMEN

Objetivo: Presentar los factores etiológicos asociados a la Ruptura Prematura de Membranas en el Embarazo Pretérmino, así como los métodos diagnósticos y posibles abordajes que se pueden adoptar ante esta manifestación clínica. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, con levantamiento de documentos científicos realizados en la Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Científica Electrónica en Línea, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud y PubMed, utilizando los descriptores Ruptura prematura de membranas Complicaciones fetales, etiología, manejo clínico, parto prematuro. **Resultados:** Después de buscar en las bases de datos, se encontraron 1.755 documentos científicos y de estos solo 18 artículos presentaron datos relevantes para este estudio; 4 artículos abordaron factores de riesgo, 4 artículos abordaron formas de diagnóstico y 10 artículos abordaron formas de manejo clínico. **Consideraciones finales:** A través del análisis de los estudios seleccionados, se puede inferir que aún existe la necesidad de más investigaciones para que las posibles etiologías y factores de riesgo sean efectivamente dilucidadas; además, determinar un diagnóstico específico y sensible que permita realizarlo precozmente y, consecuentemente, permitir mejoras en el manejo clínico, visando mejores resultados para el binomio materno-fetal.

Palabras clave: Embarazo, Complicaciones, Manejo clínico, Diagnóstico, Factores de riesgo.

¹ Universidade Estadual do Amazonas, Manaus - AM.

INTRODUÇÃO

A Ruptura Prematura de Membranas (RPM) é conceituada como corioamniorrexe espontânea que se caracteriza por ocorrer antes do início do trabalho de parto, em qualquer período gestacional (CRUZ CNR, et al., 2018), sendo classificada como RPM a termo (termo inicial de 37-38,6 semanas de gestação e termo completo de 39-40,6 semanas de gestação) e RPM pré-termo (RPMPT) (tardio de 34-36,6 semanas de gestação, e prematuro precoce de 24-33,6 semanas de gestação) (CRUZ CNR, et al., 2018; ZAVALA-GARCIA A, et al., 2018).

Dados demonstram que aproximadamente 25 a 35% dos casos de parto pré-termo estão associados a rotura prematura de membranas (CORRÊA JÚNIOR MD, et al., 2013), desse modo é considerada uma emergência obstétrica e perinatal, visto que esta expõe a gestante-feto à contaminação e infecção por microrganismos presentes no colo do útero e na vagina (RAMOS MG, 2018) contribuindo com cerca de 20% das mortes perinatais no período (GOLINO OS, et al., 2006).

O diagnóstico da RPMPT é um desafio na prática, visto que se baseia em manifestações clínicas em 90% das vezes (CRUZ CNR, et al., 2018). Sendo necessária a realização de exames secundários que se adaptam na forma de custo-benefício e o diagnóstico precoce é essencial para a tomada de decisões quanto ao tratamento oportuno e adequado (MEDINA TM e HILL A, 2006).

A etiologia da RPMPT não é esclarecida e sugere-se que muitos fatores estejam relacionados a sua ocorrência como a deficiência vitamínica, índice de massa corpórea menor que 20, hábitos de vida determinados pelo nível socioeconômico, tabagismo, infecções gênitó-urinárias, apresentação fetal anômala, gemelaridade e inserção velamentosa do cordão, antecedente de RPM, dentre outros (KRUPA FG, et al., 2005). E as principais complicações relacionadas a ocorrência de RPMPT são entrada em trabalho de parto dentro de uma semana (50 a 75%), síndrome do desconforto respiratório (35%), compressão do cordão (32 a 76%), corioamnionite (13 a 60%), rotura placentária (4 a 12%) e morte fetal pré-parto (1 a 2%) (MEDINA TM e HILL A, 2006).

Apesar dos avanços científicos e melhoria na atenção ao binômio materno-fetal e perinatal, ainda há muitas discussões quanto à conduta a ser adotada diante da ocorrência de RPMPT (KRUPA FG, et al., 2005). De um modo geral, assume-se a intenção de reduzir ao máximo os prejuízos para o binômio materno-fetal, mas esta é uma tarefa complicada; priorizando-se a interrupção da gestação na presença de corioamnionite ou sofrimento fetal e na ausência destes, as condutas devem ser individualizadas, considerando o estado geral dos pacientes (CRUZ CNR, et al., 2018).

Diante desse contexto, esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de apresentar os fatores etiológicos associados à rotura prematura de membrana em gestação pré-termo, bem como os métodos de diagnóstico e as possíveis condutas que podem ser adotadas diante dessa manifestação clínica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura e o levantamento de artigos científicos para a composição dessa pesquisa foi realizado por meio da busca nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, utilizando em combinação ou individualmente os descritores em ciências da saúde (DeCS): Ruptura prematura de membranas fetais, complicações, etiologia, manejo clínico, parto prematuro.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos e documentos científicos publicados no período de 2017 – 2022, disponíveis em português, inglês e espanhol, foram excluídos artigos que não estavam disponíveis na íntegra, artigos de revisão, trabalhos de conclusão de curso, fora do escopo desse estudo, duplicados, metodologia incoerente e resultados não conclusivos.

A coleta dos artigos científicos se deu inicialmente por meio da busca nas bases de dados utilizando os filtros (período de publicação, idioma, tipo de estudo e disponíveis na íntegra em acesso aberto)

disponibilizados pelas mesmas, posteriormente foi realizada uma leitura de títulos e resumos para averiguar e excluir artigos que não atendiam ao escopo desse estudo e por fim os artigos selecionados foram lidos na íntegra para selecionar artigos que possuíam informações relevantes a esse estudo.

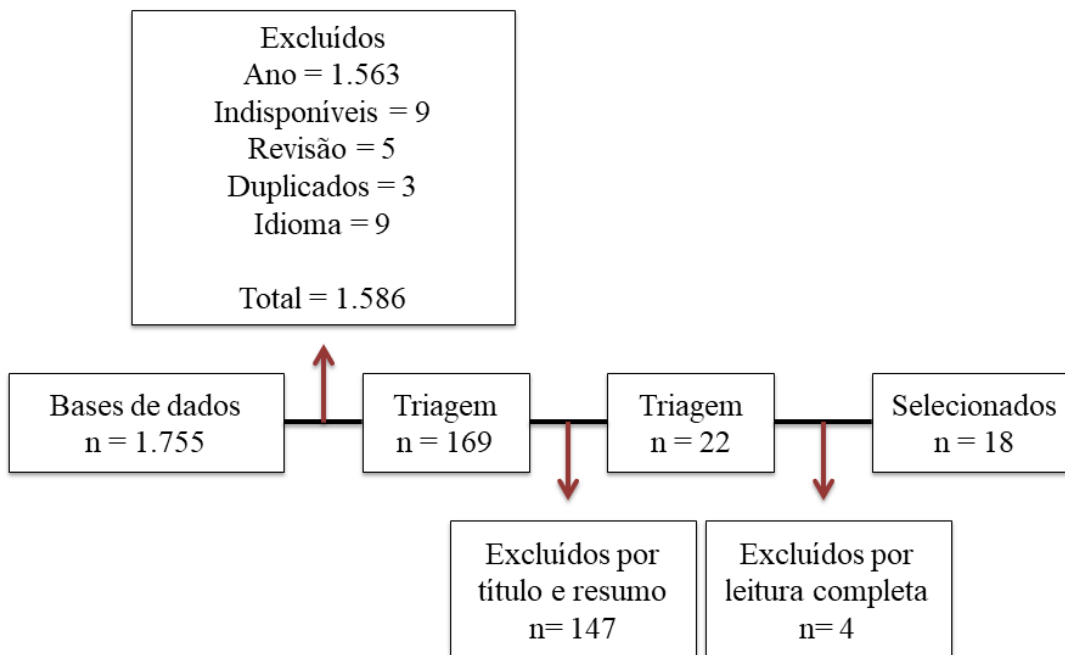
Após a seleção dos artigos científicos, estes foram lidos integralmente e elaborou-se uma tabela para a coleta de dados pertinentes de cada artigo, sendo ele: autores, título, ano de publicação, periódico, objetivo, metodologia, principais resultados e conclusões; essas informações foram tabuladas no *software Excel (Microsoft Office)* e posteriormente foram analisadas e discutidas.

Devido à pesquisa ter sido realizada por meio da análise de dados secundários (artigos disponíveis publicamente), não houve necessidade da avaliação pelo comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados BVS, SciELO, LILACS e PubMed foram encontrados um total de 1.755 documentos científicos. A partir dessa amostragem foi realizado o processo de triagem que consistiu na exclusão (n= 1.586) documentos considerando o ano de publicação, idioma, tipo de estudo e estudos duplicados; em seguida os artigos incluídos foram triados pela leitura de título e resumo e 147 artigos foram excluídos; assim 23 artigos foram lidos na íntegra e somente 18 apresentaram dados pertinentes a esse estudo, sendo estes selecionados para a coleta, análise e discussão de dados (**Figura 1**).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Fonseca MM e VIANA JF, 2022.

A partir dos 18 artigos selecionados para análise, foram extraídas informações referentes aos estudos como os autores e principais achados, além disso, os artigos foram separados por categorias conforme a temática principal do estudo, sendo elas: I) fatores de risco; II) diagnóstico e III) manejo clínico. Assim, observou-se que 4 artigos (22,22%) abordaram como temática principal os fatores de risco associados a RPMPT, 4 artigos (22,22%) abordaram formas de diagnóstico e 10 artigos (55,56%) formas de manejo da RPMPT.

Quanto ao ano de publicação, estão entre os anos de 2017 e 2021, sendo 7 (38,9%) de 2021, 8 (44,44%) de 2020, 1 (5,55%) de 2018 e 2 (11,11%) de 2017 (**Quadro 1**). Os métodos de pesquisa foram prospectivos (38,88%), retrospectivo (55,56%) e ensaios clínicos randomizados (11,11%). Em relação ao idioma todos os estudos foram publicados em inglês.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre Rotura prematura de membranas em gestação pré-termo.

Fatores de risco	
Autores (Ano)	Principais achados
Gat R, et al. (2021)	O objetivo do estudo foi determinar a associação entre temperatura ambiente e poluição do ar durante a gestação e os precursores de parto prematuro, ou seja, Trabalho de Parto Prematuro (PTL) e Ruptura Prematura de Membranas Pré-termo (RPMPT). Por meio dos resultados demonstrou-se que a temperatura elevada é um fator de risco independente para RPMPT entre a população de beduínos-árabes.
Samejima T, et al. (2021)	Determinar os fatores de risco associados à RPMPT. Os resultados sugerem que a história de conização, comprimento cervical <25 mm em 28 semanas, <i>Lactobacillus</i> negativo e sangramento durante o segundo trimestre estão associados à RPMPT. Mais pesquisas são necessárias para determinar a abordagem de prevenção e tratamento ideal para esses pacientes.
Sunarno I, et al. (2021)	O estudo teve como objetivo explorar fatores associados à RPMPT e modalidade de parto da RPMPT. A primigesta e a obesidade foram fatores associados à RPMPT, e o Índice de Massa Corpórea foi mais fortemente associado à RPMPT do que a paridade. RPMPT não é indicação para cesariana.
Yang D, et al. (2021)	O objetivo do estudo foi determinar a associação entre temperatura ambiente e RPMPT. A exposição a um ambiente de alta temperatura e alta variação de temperatura diurna aumentará os riscos relativos do RPMPT. Para mulheres grávidas no 3º trimestre, é importante reduzir a exposição a temperaturas extremamente altas e maiores mudanças de temperatura diurnas.
Diagnóstico	
Autores (Ano)	Principais achados
Liu L, et al. (2021)	O estudo teve como objetivo medir as mudanças metabólicas em amostras de <i>swab</i> vaginais e explorar sua contribuição potencial para RPMPT. A análise da via do metabólito é uma abordagem nova e promissora para investigar melhor o mecanismo de RPMPT e ajudar a prevenir seus desfechos desfavoráveis na gravidez em nível funcional.
Raba G, et al. (2021)	O estudo teve como objetivo aplicar medidas de marcadores bioquímicos de inflamação selecionados para o diagnóstico de casos RPMPT sem sinais clínicos de infecção. Achados de diferenças significativas na eotaxina-2 podem ser a base para novos estudos sobre o uso desta molécula como marcador bioquímico de RPMPT.
Buyuk JN, et al. (2020)	O objetivo do estudo foi investigar o valor prognóstico de níveis séricos de haptoglobina materna em pacientes com RPMPT durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Os níveis séricos de haptoglobina materna podem ser um marcador diagnóstico para casos suspeitos de RPMPT quando o diagnóstico de ruptura não é preciso com base no exame físico e em outros testes diagnósticos.
Eleje GU, et al. (2017)	O objetivo deste estudo foi determinar a precisão e o tempo de resposta da dupla proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGFBP-1)/alfa-fetoproteína (Amnioquick duo+) versus alfa-microglobulina-1 placentária (PAMG-1) no diagnóstico de RPMPT. Os resultados revelaram que Amnioquick duo+ e PAMG-1 têm uma acurácia diagnóstica comparativamente alta na identificação de mulheres com RPMPT.

Manejo clínico	
Autores (Ano)	Principais achados
Kole-White MB, et al. (2021)	O estudo teve como objetivo avaliar a latência da gravidez após a RPMPT quando associado o tratamento com antibióticos apenas orais em comparação com o tratamento com antibióticos intravenosos seguidos de antibióticos orais. Embora limitado pelo pequeno tamanho da amostra, o estudo sugeriu que a adoção de um regime antibiótico apenas oral para a latência da gravidez após a ruptura prematura de membranas é digno de um estudo mais aprofundado.
Ferraz MF, et al. (2020)	O estudo teve como objetivo comparar o tipo de manejo (ativo versus expectante) para RPMPT entre 34 e 36 semanas e 6 dias de gestação e os resultados perinatais adversos relacionados. Os resultados obtidos demonstraram que não houve associação entre manejo ativo e expectante em gestantes com RPMPT entre 34 e 36 semanas e 6 dias de gestação e resultados perinatais adversos.
Fitzgibbon A, et al. (2020)	O estudo teve como objetivo comparar o manejo de mulheres com RPMPT que receberam monoterapia oral com eritromicina com mulheres que receberam amoxicilina intravenosa e depois oral com uma dose azitromicina oral no primeiro dia. Houve uma latência maior para entrega no grupo tratado com amoxicilina e azitromicina, em comparação com os controles em eritromicina.
Wolf MF, et al. (2020)	O estudo teve como objetivo comparar a eficiência de dois esquemas de antibióticos em prolongar a gravidez e reduzir infecções e morbidade. Para prolongar o período de latência e reduzir a sepse gram-negativa de início precoce, cefuroxima + a roxitromicina é recomendada como protocolo de primeira linha na RPMPT.
Goździewicz T, et al. (2020)	O objetivo deste estudo foi elucidar a eficácia da amnioinfusão de longo prazo nos resultados perinatais em pacientes com RPMPT antes de 26 semanas de gestação. A utilização da amnioinfusão a longo prazo por meio de um cateter intrauterino em RPMPT antes de 26 semanas de gestação pode melhorar a gravidez e resultados do recém-nascido.
Martingano D, et al. (2020)	O objetivo deste estudo foi determinar se os regimes de antibióticos, incluindo azitromicina versus eritromicina, têm impacto na latência da gravidez e desenvolvimento de corioamnionite clínica no contexto de RPMPT. Os resultados sugerem que esquemas de antibióticos de latência substituem azitromicina para eritromicina têm taxas mais baixas e menores riscos de corioamnionite clínica, sepse neonatal e pós-parto e, endometrite sem diferença na latência da gravidez.
Tournier A, et al. (2020)	O objetivo deste estudo foi avaliar o uso do balão intracervical em comparação com as prostaglandinas aplicadas localmente para amadurecimento cervical para indução em pacientes com RPMPT. Em comparação com as prostaglandinas aplicadas localmente, a indução por cateter balão não está associada com um aumento da taxa de cesariana em pacientes com RPMPT.
Zajicek M, et al. (2020)	O objetivo deste estudo foi avaliar o desfecho de gestações gemelares que foram complicadas pela ruptura das membranas em 13-20 semanas de gestação e foram gerenciados pela gestão expectante ou por interrupção seletiva da gestação. A interrupção seletiva em gestações gemelares complicadas por ruptura de membranas em 13-20 semanas tem um resultado favorável e deve ser oferecido.
Pasquier JC, et al. (2018)	O objetivo do estudo foi comparar o parto prematuro intencional ("manejo ativo") com o manejo expectante em parto muito prematuro (28-32 semanas). Para RPMPT em 28-32 semanas, e com antibioticoterapia pré-natal e corticoterapia, não houve diferenças observadas na saúde neonatal ao comparar a conduta expectante com o parto precoce. Como esperado, a conduta expectante resultou em maior idade gestacional e peso ao nascer. No entanto, nosso estudo foi insuficiente para tirar conclusões firmes e confiáveis.
Abdali F, et al. (2017)	O objetivo do estudo foi determinar o efeito da progesterona retal na fase latente e nas variáveis de desfecho materno e neonatal em mulheres com RPMPT. A administração de supositório de progesterona em pacientes com RPMPT em idade gestacional de 28 a 30 semanas é eficaz no alongamento da fase latente e aumento do peso ao nascer sem complicações significativas.

Fonte: Fonseca MM e Viana JF, 2022.

DISCUSSÃO

Para responder à questão desta revisão integrativa da literatura, os artigos foram divididos em três categorias para a discussão, sendo elas: fatores de risco, diagnóstico e manejo clínico, cabe ressaltar que dentro de cada temática serão apresentadas diferentes abordagens apontadas pelos artigos.

Fatores de risco

A etiologia e os fatores de risco para a ocorrência da RPMPT não estão totalmente elucidados, quanto as questões ambientais, Gat R, et al. (2021) e Yang D, et al. (2021) apresentaram resultados similares no que se refere a variações de temperatura e poluentes atmosféricos, demonstrando que há possivelmente uma associação desses fatores para a ocorrência da RPMPT e ainda levantaram novos questionamentos acerca de novas suposições, a saber, o estudo realizado por Gat R, et al. (2021) avaliaram 84.476 partos de gestação única e perceberam que existe associação entre variação de temperatura e RPMPT, além disso, observaram que a etnia também influenciou, visto que os beduínos árabes foram suscetíveis à temperatura ambiente elevada, especialmente no dia anterior à admissão com RPMPT; enquanto que judeus foram mais suscetíveis a poluentes ambientais.

Corroborando com Gat R, et al. (2021), o estudo de Yang D, et al. (2021) contou com a participação de 77.941 gestantes, destas 11.873 foram diagnosticadas com RPMPT e os resultados obtidos demonstraram que a exposição a um ambiente de alta temperatura e variação diurna aumenta os riscos relativos da RPMPT e que é importante reduzir a exposição a temperaturas extremamente altas e maiores variações diurnas em gestantes no 3º trimestre.

A avaliação realizada por Samejima T, et al. (2021) e Sunarno I, et al. (2021) buscaram investigar fatores de risco inerentes ao paciente. No estudo de Samejima T, et al. (2021) foi realizada a avaliação de 6.642 partos com 110 casos de RPMPT e após a análise foi determinado que fatores como a história de conização, comprimento cervical < 25 mm em 28 semanas, Lactobacilos negativo e sangramento durante o segundo trimestre podem estar associados a ocorrência da RPMPT e que esses fatores podem ser um indicativo de risco aumentado para RPMPT, além disso, os mesmos ressaltam que é imprescindível que novos estudos sejam realizados visando buscar diferentes métodos preventivos e de tratamento que sejam ideais considerando os diferentes fatores apresentados por essas gestantes. No estudo realizado por Sunarno I, et al. (2021) foram avaliadas 4.003 gestantes e destas 259 foram diagnosticadas com RPMPT, os fatores encontrados nesse estudo referiram-se a primigesta e a obesidade como fatores associados à RPMPT, e o IMC foi mais fortemente associado à RPMPT do que a paridade.

Assim, percebe-se por meio desses estudos que ainda há muitas lacunas a serem preenchidas no que se refere aos fatores de risco para a ocorrência da RPMPT, visto que estes podem ser tanto fatores ambientais, como fatores inerentes a saúde e qualidade de vida da gestante, tornando-se difícil a realização e o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico.

Diagnóstico

A realização do diagnóstico da RPMPT é um desafio, pois de um modo geral, este ocorre por meio de observações e manifestações clínicas, com posterior confirmação por meio de exames secundários, entretanto, há diversos exames que podem ser realizados e deve-se considerar o custo-benefício dos mesmos. Assim, é de extrema importância à busca por novos métodos de diagnóstico que sejam mais precisos, eficazes, de menor custo e que principalmente possam ser realizados de forma a ter um diagnóstico precoce. Na busca por estudos que estejam visando essa linha de pesquisa, foram identificados quatro estudos, três tiveram como objetivo descobrir novos biomarcadores que possam ser utilizados como indicadores da RPMPT e um estudo investigou a acurácia de dois métodos de diagnóstico.

No estudo realizado por Buyuk JN, et al. (2020) o biomarcador investigado foram os níveis séricos de haptoglobina em 30 gestantes com RPMPT durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez e os resultados demonstraram que houve um aumento da haptoglobina (115,5 + 33,1 mg/dl) em gestantes com RPMPT quando comparado ao grupo controle (haptoglobina 66,5+42,6 mg/dl). Assim, considera-se que os níveis séricos de haptoglobina podem ser um marcador diagnóstico quando o diagnóstico de RPMPT não é definitivo por meio de exame físico e outros testes diagnósticos.

Raba G, et al. (2021) buscaram investigar marcadores bioquímicos de inflamação em 82 gestantes com RPMPT em comparação a um grupo controle contendo 64 gestantes e após as análises observou-se que as concentrações de eotaxina-2 no grupo de gestantes com RPMPT (9,22pg/mL) foram significativamente menores que no grupo controle (13,76pg/mL) e grupo de referência (14,14 pg/mL). Assim, as concentrações de eotaxina-2 podem servir como marcadores bioquímicos para RPMPT.

No estudo de Liu L, et al. (2021) buscaram investigar de forma mais ampla as mudanças metabólicas, mais especificamente 260 metabólitos expressos e identificados, em amostras de swab vaginais de 163 gestantes diagnosticadas com RPMPT. Após a análise dos resultados pode-se inferir que a investigação metabólica é uma ferramenta poderosa para entender profundamente a disbiose vaginal e a associação desta com a RPMPT, visto que foi possível verificar que houve prejuízo a glicólise e via de produção de ácido, via de biossíntese de hormônios esteróides, bem como a via antioxidante no grupo de gestantes com RPMPT. Além disso, ressalta-se a necessidade de novos estudos nesse campo, visto que essa pode ser uma abordagem nova e promissora para investigar melhor o mecanismo de RPMPT e ajudar a prevenir seus desfechos desfavoráveis.

Por fim, o estudo realizado por Eleje GU, et al. (2017) buscou determinar a precisão e o tempo de resposta da dupla de fator de crescimento semelhante à insulina proteína-1 de ligação (IGFBP-1)/alfa-fetoproteína (Amnioquick duo+) versus alfa-microglobulina-1 placentária (PAMG-1) no diagnóstico de RPMPT. Após a aplicação dos testes em gestantes com RPMPT e 30 gestantes como grupo controle, foi inferido ambos os métodos possuem alta acurácia diagnóstica na identificação de mulheres com RPMPT (97%).

Por meio dos estudos selecionados percebe-se que há um foco especial em identificar marcadores bioquímicos que permitam realizar o diagnóstico de RPMPT de modo mais eficaz, principalmente quando não há um diagnóstico preciso por outros métodos, entretanto, é importante ressaltar que são necessários estudos que realizem essas avaliações com um maior número amostral e considerando diferentes períodos gestacionais para identificar em quais momentos a utilização desses biomarcadores são mais oportunos e efetivos.

Manejo Clínico

Diante da dificuldade na realização de um diagnóstico precoce, é imprescindível que seja realizado um manejo clínico que assegure a saúde do binômio materno-fetal e perinatal. Assim, diversos estudos têm investigado diferentes manejos clínicos que podem ser realizados como uso de antibióticos por diferentes vias de administração, a realização de manejo ativo ou expectante, a realização da amnioinfusão, dentre outros.

Nessa temática, após a coleta de informações, verificou-se que a maior parte dos estudos tem focado em determinar o melhor esquema terapêutico quanto ao uso de antibióticos, assim, os estudos de Kole-White MB, et al. (2021), Fitzgibbon A, et al. (2020), Wolf MF, et al. (2020) e Martingano D, et al. (2020) focaram em realizar a investigação a respeito de diferentes antibióticos como uso de azitromicina, amoxicilina, eritromicina, ampicilina, roxitromicina e cefuroxima.

Em relação a eficácia do uso de antibióticos na latência da gestação de gestantes com RPMPT, o estudo de Kole-White MB, et al. (2021) avaliou a eficácia do uso de azitromicina e amoxicilina (via oral, por 7 dias, regime modificado) em comparação ao uso de um regime de 2 dias de ampicilina e azitromicina intravenosas, seguidos de 5 dias de amoxicilina e azitromicina orais (regime padrão) para a latência da gravidez após a ruptura prematura de membranas em gestantes com < 34 semanas de gestação. Os resultados obtidos nesse estudo demonstraram que a latência da gravidez, risco relativo de infecção materna composta e infecção neonatal composta não diferiu no regime modificado versus padrão, assim, sugere-se que a adoção de um regime antibiótico apenas oral para a latência da gravidez após a ruptura prematura de membranas é merecedora de estudos adicionais.

O estudo de Fitzgibbon A, et al. (2020) com antibióticos buscou investigar a modificação no esquema terapêutico utilizando amoxicilina e eritromicina, assim, foi utilizada profilaxia com eritromicina durante um período inicial (controle) e depois alterada para amoxicilina endovenosa por 48 h, seguida de 5 dias de

amoxicilina oral com dose única de azitromicina (caso). Observou-se que a latência foi maior para o parto para aqueles prescritos amoxicilina e azitromicina, em comparação com os controles com eritromicina. Assim os resultados sugerem que deve-se considerar a realização de novos estudos randomizados para investigar possíveis novos esquemas terapêuticos com antibióticos para a latência da gestação em casos de gestantes com gravidez < 34 semanas e RPMPT.

No estudo realizado por Martingano D, et al. (2020) sugere que esquemas de eritromicina apresentam menor taxa de risco de corioamnionite clínica, sepse neonatal e endometrite pós-parto em relação a azitromicina, porém sem diferença entre ambos na latência da gravidez. Tendo isso sido investigado em 310 pacientes, que receberam regime de azitromicina (n =142) e regime de eritromicina (n =168).

Em relação ao uso de antibióticos profiláticos na RPMPT visando a redução da infecção o estudo de Wolf MF, et al. (2020) compararam a eficácia do esquema ampicilina + roxitromicina versus cefuroxima + roxitromicina em 84 gestantes com RPMPT; e observaram que o período de latência mediana foi significativamente maior no grupo cefuroxima + roxitromicina, a taxa de internação neonatal em unidade de terapia intensiva neonatal, tempo de internação, taxa respiratória neonatal síndrome do desconforto, febre neonatal e necessidade de suporte respiratório ou ventilação mecânica foram semelhantes entre os grupos e as culturas de *Klebsiella pneumonia* foram significativamente mais frequentes no grupo ampicilina + roxitromicina. Assim, sugere-se que para prolongar o período de latência e reduzir a sepse gram-negativa de início precoce, cefuroxima + roxitromicina é recomendada como protocolo de primeira linha.

Assim, percebe-se após a análise dos estudos, dos resultados obtidos pelos mesmos e das conclusões, que há ainda uma necessidade de investigar novos esquemas terapêuticos considerando a individualidade das pacientes, bem como considerando os benefícios para o binômio materno-fetal, pois todos os estudos apresentaram novos esquemas terapêuticos que podem ser eficazes, entretanto, sugerem que novos estudos sejam realizados para validar esses esquemas terapêuticos ou propor novos que possam ser mais eficazes.

Outro manejo clínico que tem sido avaliado é a realização da indução para um parto precoce intencional (manejo ativo) versus gestão expectante (manejo expectante); assim no estudo realizado por Pasquier JC, et al. (2019) 360 gestante foram randomizados para o manejo expectante (n= 70) e manejo ativo (n= 69) e os resultados demonstram que no manejo expectante houve 35 casos de complicações médicas, dois casos de corioamnionite (manejo expectante), um bebê veio a óbito (manejo expectante), enquanto que no manejo ativo houveram mais partos por cesariana, 2 casos de problemas cardíacos; e não houve diferença significativa em taxas de sepse. Assim, concluiu-se que em RPMPT em 28-32 semanas, e com antibioticoterapia pré-natal e esteróides, não houve diferenças observadas na saúde neonatal ao comparar a conduta expectante com o parto precoce, mas o manejo expectante resultou em maior idade gestacional e peso ao nascer.

Ferraz MF, et al. (2020) também realizou um estudo comparando o manejo expectante e manejo ativo em gestantes com RPMPT, porém, com gestação entre 34 e 36 semanas e 6 dias de gestação. Participaram do estudo 118 gestantes e observou-se que não houve diferenças entre os associação de manejo ativo ou expectante com efeitos adversos resultados perinatais/compostos.

O estudo de Tournier A, et al. (2020) traçou um comparativo entre o manejo ativo mecânico (balão intracervical) e a utilização de prostaglandinas aplicadas localmente. Participaram do estudo 118 paciente com gestação entre 34 e 37 semanas e os resultados demonstraram que 60 pacientes tiveram amadurecimento cervical apenas com prostaglandinas e 58 com cateter balão, não houve diferença significativa na ocorrência de taxa de cesariana, tempo de indução ao nascimento e taxa de infecção intrauterina, além disso, a duração do trabalho de parto foi menor e a dose total de ocitocina menor em pacientes induzidas apenas pelas prostaglandinas. E por fim, observou-se que em relação aos desfechos neonatais, houve mais transferências para terapia intensiva e mais desconforto respiratório entre os recém-nascidos induzidos por prostaglandinas. Assim, sugere-se que em comparação com as prostaglandinas aplicadas localmente, a indução por cateter balão não está associada com um aumento da taxa de cesariana em pacientes com ruptura prematura de membranas pré-termo.

Cabe ressaltar que todos os estudos apresentados sugerem que novos estudos sejam feitos buscando avaliar os manejos clínicos com um maior número amostral para que seja de fato esclarecido qual o manejo clínico (expectante ou ativo) indicado para gestantes com RPMPT, devendo sempre ser considerado período de gestação, complicações, riscos e benefícios.

Por fim, foram encontrados outros dois modelos de manejo clínico; a conduta de amnioinfusão e a terminação seletiva, realizados por Goździewicz T, et al. (2021) e Zajicek M, et al. (2020), respectivamente. No estudo realizado por Goździewicz T, et al. (2021) 31 gestantes (21 + 0-25 + 0 semanas) com RPMPT participaram do estudo e 22 destas receberam amnioinfusão de longa duração. Os resultados demonstraram que houve menor coriamnionite, maior período de latência e entrega no grupo que recebeu amnioinfusão; entretanto, a frequência de displasia broncopulmonar foi maior no grupo controle comparado ao grupo amnioinfusão e as taxas de outras complicações neonatais foram semelhantes nos dois grupos. Assim, concluiu-se que o manejo utilizando a amnioinfusão de longo prazo antes de 26 semanas de gestação pode melhorar a gravidez e resultados do recém-nascido.

No estudo de Zajicek M, et al. (2020) foi avaliado o desfecho de 20 gestações gemelares (entre 13 – 20 a semana) com RPMPT que passaram por manejo expectante ou interrupção seletiva da gestação. Os resultados demonstraram que as gestantes que optaram por interrupção seletiva apresentaram maior período de latência com uma taxa significativamente menor parto prematuro em comparação com o grupo de gestão expectante. Assim, sugere-se que em paciente grávida de gêmeos com RPMPT (< 20 semanas de gestação) que desejam manter a gravidez apesar dos riscos pode ser oferecida interrupção seletiva.

Assim, observa-se diante desse cenário que ainda há diversas lacunas a serem preenchidas quando se trata de ruptura prematura de membranas pré-termo, visto que não há uma total elucidação quanto aos fatores desencadeantes, sendo essencial a busca por métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos e o manejo clínico deve ser considerado diante da situação materno-fetal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da análise dos estudos selecionados pode-se inferir que ainda há necessidade de mais pesquisas para que de fato sejam elucidados diversos aspectos da ruptura prematura de membranas pré-termo, visto que percebe-se que não há uma elucidação a respeito da etiologia e fatores de riscos, podendo este estar associado a questões ambientais ou inerentes a gestante; além disso, não há um diagnóstico específico e sensível que permita que o diagnóstico seja realizado de forma precoce e conseqüentemente há diferentes manejos clínicos que são aplicados considerando o histórico médico da gestante. Por fim, todos os estudos deixam evidente em suas conclusões que novas pesquisas devem ser realizadas em busca de validar os diagnósticos e manejos clínicos apresentados, demonstrando assim que área ainda necessita de uma maior atenção com o intuito de permitir melhor prognóstico ao binômio materno-fetal.

REFERÊNCIAS

1. ABDALI F, et al. Effect of progesterone on latent phase prolongation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Med Iran*, 2017; 55(12): 772-778.
2. BUYUK JN, et al. Maternal Serum Haptoglobin Levels as a Marker of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Neonato*, 2021; 225(1): 47-50.
3. CRUZ CNR, et al. Ruptura prematura de membrana: abordagem clínica. *Femina*, 2018; 46(1): 48-53.
4. CORRÊA JÚNIOR MD, et al. Intervenções obstétricas no parto pré-termo: revisão da literatura e atualização terapêutica. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2013; 23(3): 323-329.
5. ELEJE GU, et al. Accuracy and response time of dual biomarker model of insulin-like growth factor binding protein-1/alpha fetoprotein (Amnioquick duo+) in comparison to placental alpha-microglobulin-1 test in diagnosis of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2017; 43(5): 825-833.
6. FERRAZ MF, et al. Active versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 34-36 weeks of gestation and the associated adverse perinatal outcomes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2020; 42(11): 717-725.
7. FITZGIBBON A, et al. Erythromycin compared to amoxicillin and azithromycin for antimicrobial prophylaxis for preterm premature rupture of the membranes: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol*, 2021; 41(4): 569-572.

8. GAT R, et al. Differences in environmental factors contributing to preterm labor and PPRM – Population based study. *Environmental Research*, 2021; 196: 110894.
9. GOLINO OS, et al. Ruptura prematura de membranas: fisiopatologia, diagnóstico e conduta. *Femina*, 2006; 34: 711-717.
10. GOŹDZIEWICZ T, Long-term amnioinfusion through na intrauterine catheter in preterm premature rupture of membranes before 26 weeks of gestation: a retrospective multicenter study. *Fetal Diagn Ther*, 2021; 48(8): 582-87.
11. KOLE-WHITE MB, et al. Pregnancy latency fter preterm premature rupture of membranes: oral versus intravenous antibiotics. *Am. J.Obstet Gynecol. MFM*, 2021; 3(3): 10033.
12. KRUPA FG, et al. Rotura prematura de membranas em gestações a termo: revisão sobre condutas. *Revista de Ciências Médicas*, 2005; 14(3): 287-294.
13. LIU L, et al. Detection of Vaginal Metabolite Changes in Premature Rupture of Membrane Patients in Third Trimester Pregnancy: a Prospective Cohort Study. *Reproductive Sciences*, 2021; 28: 585–594.
14. MARTINGANO D, et al. Azithromycin in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes demonstrates a lower risk of choriomnionitis and postpartum endometritis with an equivalent latency period comared wuth erythromycin antibiotic regimens. *InfectDis Obstet Gynecol*, 2020; 9: 2093530.
15. MEDINA TM, HILL A. Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 2006; 73(4): 659-664.
16. PASQUIER JC, et al. Intentional early delivery versus expectante management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: a multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019; 233: 30-37.
17. RABA G, et al. Eotaxin-2 asa potential marker of preterm premature rupture of membranes: A prospective, cohort, multicenter study. *Adv Clin Exp Med.*, 2021; 30(2): 197–202.
18. RAMOS MG. Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2018; 64(3): 405-413.
19. SAMEJIMA T, et al. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM - A retrospective cross-sectional study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2021; 60: 653e657.
20. SUNARNO I, et al. Factors associated with and mode of delivery in prelabour rupture of membrane at secondary health care. *Gac Sanit.*, 2021; 35(S2): S498–S500.
21. TOURNIER A, et al. Can we induce labor by mechanical methods following preterm premature rupture of membranes? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020; 49(8): 101745.
22. WOLF MF, et al. A novel extended prophylactic antibiotic regimen I preterm pre-labor rupture of membranes: a randomized trial. *Int J Infect Dis*, 2020; 96: 254-259.
23. YANG D, et al. Influence of ambient temperature and diurnal temperature variation on the premature rupture of membranes in East China: A distributed lag nonlinear time series analysis. *Environmental Research*, 2021; 202: 111145.
24. ZAVALA-GARCIA A, et al. Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino. *Perinatología y Reproducción Humana*, 2018; 32(4): 151-154.
25. ZAJICEK M, et al. Perinatal outcome of Twin Pregnancies Complicated by Rupture of Membranes at 13–20Weeks: Is Selective Termination an Appropriate Management Option? *Ultraschall in der Medizin*, 2020; 41(4): e17-e22.