

RELAÇÃO DO HORMÔNIO GONADOTRÓFICO HUMANO, UREIA E CREATININA NO LÍQUIDO VAGINAL NA DETECÇÃO DA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Relationship of human gonadotrophic hormone, ureia and creatinin in vaginal liquid in the detection of membrane premature rupture- a systematic review

Bárbara Rocha Gonçalves¹; Ricardo Silva Tavares²; Emílio Ernesto Garbim Júnior³; Camila Lopes de Oliveria³; Wellington Rodrigues Francisco⁴

1. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Curso de Medicina- Mineiros/ GO, Brasil. Participante da iniciação científica da FAMP (PIVIT). E-mail: barbararocha28@hotmail.com

2. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Curso de Medicina- Mineiros/ GO, Brasil. Participante da iniciação científica da FAMP (PIVIT). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Curso de Biomedicina- Goiânia/GO, Brasil.

3. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Curso de Medicina- Mineiros/ GO, Brasil.

4. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Curso de Biomedicina, Uberaba/ MG, Brasil. Participante do programa de bolsa da pós-graduação na Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

RESUMO - Ruptura prematura de membrana (RPM) é a perda de Líquido Amniótico (LA) antes do início do trabalho de parto e independentemente da idade gestacional. O diagnóstico convencional de RPM é subjetivo devido à contaminação vaginal com sangue, urina ou sêmen. Por isso, é necessário teste não- invasivo, simples e barato como: creatinina, ureia e β -hCG em fluidos vaginais. **OBJETIVO:** Determinar o valor das concentrações de líquido vaginal de β -hCG, creatinina e ureia para identificar RPM. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, pesquisado nas bases de dados eletrônicas *PUBMED* e *MEDLINE*. Utilizou-se na primeira busca os descritores: “*Human Chorionic Gonadotropic*” e “*Premature Membrane Rupture*” e na segunda busca “*urea, creatinine*” e “*Premature Membrane Rupture*”. Foram rastreados artigos publicados em janeiro de 2007 até dezembro de 2017. Os critérios de inclusão foram: artigos originais com fonte de resultados baseados em $p < 0,001$, apresentando exames do líquido vaginal de pacientes com RPM e sem essa alteração, com os dados isolados ou correlacionados, sendo β -hCG, ureia e creatinina. Como critério de exclusão, eliminou-se artigos de metanálise. **RESULTADOS:** Dos 65 artigos extraídos nos bancos de dados da primeira busca, foram elencados 9 artigos, conforme os critérios de inclusão. Desses, 5 avaliaram β -hCG e 6 analisaram ureia e creatinina. Contabilizou-se nos estudos, um total de 593 pacientes com RPM, e a média dos resultados, estão expressas a seguir: β -hCG $176,32 \pm 95,22$ IU/L, Ureia $1,67 \pm 1,50$ Mmol/l e creatinina $0,09 \pm 0,118$ Mmol/l. Em contrapartida tiveram 561 mulheres controle, com as seguintes médias: β -hCG $14,43 \pm 10,44$ IU/L, ureia $1,19 \pm 1,30$ Mmol/l, creatinina $0,11 \pm 0,14$ Mmol/l. **CONCLUSÃO:** Dos estudos analisados, os três marcadores apresentaram um valor preditivo favorável. Apesar de o β -hCG fornecer melhor diagnóstico, creatinina e ureia são testes simples e rápidos, com melhor custo-benefício.

ABSTRACT - INTRODUCTION: Premature rupture of the membrane (RPM) is the loss of amniotic fluid (LA) before labor begins and regardless of gestational age. Conventional RPM diagnosis is subjective because of vaginal contamination with blood, urine, or semen. Therefore, non-invasive, simple and inexpensive testing such as creatinine, urea and β -hCG in vaginal fluids is required. **OBJECTIVE:** To determine the value of vaginal fluid concentrations of β -hCG, creatinine and urea to identify RPM. **METHODOLOGY:** This is a systematic review study, searched in the electronic databases *PUBMED* and *MEDLINE*. In the first search we used the descriptors "Human Chorionic Gonadotropic" and "Premature Membrane Rupture" and in the second search "urea, creatinine" and "Premature Membrane Rupture". Articles published from January 2007 to December 2017 were screened. Inclusion criteria were: original articles with source of results based on $p < 0.001$, presenting vaginal fluid exams of patients with RPM and without this alteration, with isolated data or correlated, being β -hCG, urea and creatinine. As an exclusion criterion, meta-analysis articles were eliminated. **RESULTS:** Of the 65 articles extracted from the databases of the first search, 9 articles were listed, according to the inclusion criteria. Of these, 5 evaluated β -hCG and 6 analyzed urea and creatinine. A total of 593 patients with RPM and the mean of the results were expressed as follows: β -hCG 176.32 ± 95.22 IU / L, Urea 1.67 ± 1.50 Mmol / L creatinine 0.09 ± 0.118 Mmol / l. In contrast, 561 women had control, with the following means: β -hCG 14.43 ± 10.44 IU / L, urea 1.19 ± 1.30 Mmol / l, creatinine 0.11 ± 0.14 Mmol / l. **CONCLUSION:** Of the analyzed studies, the three markers showed a favorable predictive value. Although β -hCG provides better diagnosis, creatinine and urea are simple and rapid tests, with better cost-effectiveness.

Palavras-chave:
BhCG, Ruptura Prematura, Creatinina, Ureia.

Keywords:
BhCG, Premature rupture, Creatinine, Urea.

INTRODUÇÃO

A Ruptura Prematura de Membrana do âmnio que ocorre antes do início do trabalho de parto, denominado como RUPREME, resulta em taxas elevadas de morbidade e mortalidade neonatal. Sua etiologia engloba um aspecto multifatorial, incluindo remodelação anatômica inadequada, membrana modificada, inflamações e fatores genéticos. Além disso inclui como causas, processos infecciosos (1,2,3,4,5).

O diagnóstico é difícil, os riscos maternos fetais e neonatais são significativos, e o manejo é controverso (6). De acordo com os dados levantados por CAUHEY et al. 2008, a prevalência de ruptura prematura de membranas (RPM) varia de 8 a 10% de todas as gestações, e 2 a 4% das rupturas ocorrem. No Brasil, 30 a 40% dos nascimentos prematuros estão associados com a RPM e contribuem com 20% dos óbitos perinatais (7, 8).

O diagnóstico convencional de RPM combina a história do paciente, o exame especular, a medição do pH do fluido vaginal com papel de nitrazina e o teste de esfregaço cervical (9). No entanto, estes testes são frequentemente subjetivos e têm altas taxas de falso positivo devido à contaminação vaginal com sangue, urina ou sêmen (10). O exame de ultrassom com determinação do líquido amniótico também apresenta baixa especificidade, não permitindo a diferenciação da RPM em relação a outras causas de oligodrâmnios. Embora o teste de amnio-dye ou tampon seja um teste padrão para um diagnóstico preciso, envolve amniocentese e instilação de corante; portanto, é um teste agressivo e tem risco de desprendimento placentário, aborto espontâneo, sangramento, infecção e perfuração uterina iatrogênica (11).

Por esse motivo, é necessário um teste não-invasivo, simples e barato tais como: alfafetoproteína, fibronectina fetal, creatinina, proteína 1 de ligação ao fator de crescimento de insulina, ureia, prolactina e β -hCG em fluidos vaginais (12,13,14). A gonadotrofina coriônica beta-humana (β -hCG) é produzida por tecido trofoblástico, que está presente em diferentes graus em soro, urina e líquido amniótico durante a gravidez em concentrações variando de aproximadamente 2000-70,000 mIU / mL (14). A análise de β -hCG é fácil, de rápido resultado, de baixo custo e muitos estudos sugerem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de RPM. O marcador é liberado pelas glândulas cervicais que são responsáveis por sua presença no fluido vaginal (15).

Desta forma, alguns autores relataram que havia mais β -hCG no líquido vaginal de mulheres com RPM do que em mulheres grávidas com membranas intactas; portanto, pode ser uma maneira confiável e rápida de detectar a RPM (16). A ureia e creatinina são excretadas através de filtração glomerular. Estes marcadores também estão disponíveis em líquido amniótico e foram examinados para encontrar a RPM

em alguns estudos (17,18). Em outro estudo, avaliou-se o valor da uréia, creatinina e β -hCG do fluido vaginal na detecção da RPM de 298 mulheres. Eles documentaram 100% de sensibilidade e especificidade de ureia e creatinina e 83% de sensibilidade e 100% de especificidade para β -hCG (19).

Logo, o diagnóstico correto de RUPREME é extremamente importante, pois essa enfermidade está associada a risco aumentado de infecção, descolamento da placenta e compressão de cordão (06). Portanto, o presente estudo teve como objetivo determinar o valor diagnóstico das concentrações de líquido vaginal de β -hCG, creatinina e ureia para identificar pacientes com RPM.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, pesquisado nas bases de dados eletrônicas da *PUBMED*, utilizando-se os descritores associados e separados: “*Human Chorionic Gonadotropic*” e “*Premature Membrane Ruptura, urea, creatinine*” e “*Premature Membrane Rupture*”, e seus equivalentes em português e espanhol.

Para o processo de análise dos resultados, utilizaram-se o programa estatístico BioEstat e Excel 2013. Coletaram-se dados referentes ao periódico (título, ano de publicação), ao estudo (objetivo, vinculação acadêmica, referencial teórico, tipo de estudo, aspectos metodológicos, resultados e recomendações).

Foram rastreados artigos que tivessem as palavras-chave no título ou resumo publicados em janeiro de 2007 até dezembro de 2017. Para a seleção dos artigos científicos, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos originais apresentando exames do líquido vaginal de pacientes com RPM, com os dados isolados ou correlacionados ao β -hCG, ureia e creatinina.

Como critério de exclusão adotado, eliminou-se artigos de metanálise, pelo fato de não serem fontes primárias dos dados, artigos com deficiência na descrição metodológica, principalmente no que se refere aos métodos, resultados e conclusões, trabalhos de revisão da literatura e artigos com duplicação de título, identificados assim em mais de uma fonte de pesquisa e projetos de revisão de literatura, devido à ausência de dados.

RESULTADOS

Dos 70 artigos extraídos nos bancos de pesquisa, foram elencados apenas 9 artigos científicos, conforme os critérios de inclusão. Desses, apenas 5 avaliaram β -hCG e 6 analisaram ureia e creatinina. A **tabela 1, figuras 1, 2 e 3** expõem os

resultados dos exames investigados, dos autores elucidados em ordem de publicação do projeto.

Contabilizou-se nos estudos, um total de 593 pacientes pesquisados com RPM, e a média dos resultados, estão expressas a seguir: β -hCG $176,32 \pm 95,22$ IU/L, Ureia $1,67 \pm 1,50$ Mmol/l e creatinina $0,09 \pm 0,118$ Mmol/l. Em contrapartida tiveram 561 mulheres controle, com as seguintes médias: β -hCG $14,43 \pm 10,44$ IU/L, ureia $1,19 \pm 1,30$ Mmol/l, creatinina $0,11 \pm 0,14$ Mmol/l.

Diante dos dados catalogados, identificou variáveis discrepantes das pacientes com RPM, sendo o valor máximo de β -hCG = 391.75 IU/L do trabalho de Bahasadri et al.2013, o valor mínimo de 18,63 IU/L de Tian et al.2014.

TABELA 1. Comparação beta da gonadotrofina coriônica humana, ureia e creatinina

ARTIGO	GRUPO DE ESTUDO	NºPCT	β -hCG IU/L	UREIA Mmol/l	CREATININA Mmol/l
²⁰ Bouzari Z. et al.2017	RPM	60	353.2 \pm 225.8	2.0 \pm 1.1	0.08 \pm 0.08
	Controle	60	10.73 \pm 13	0.48 \pm 0.2	0.06 \pm 0.09
²¹ Begum J. et al.2017	RPM	50	_____	2.09 \pm 0.80	0.05 \pm 0.02
	Controle	50	_____	0.35 \pm 0.21	0.01 \pm 0.08
²² Gezer C. et al.2017	RPM	100	_____	1.67 \pm 4.11	0.12 \pm 0.35
	Controle	100	_____	1.98 \pm 4.2	0.04 \pm 0.02
²³ Ghasemi M. et al 2016.	RPM	80	203.1 \pm 180.9	1.41 \pm 1.04	0.07 \pm 0.06
	Controle	80	17.4 \pm 9.9	2.7 \pm 1.4	0.01 \pm 0.01
²⁴ Tian CF. et al 2014	RPM	100	18.63 \pm 14.73	_____	_____
	Controle	100	6.08 \pm 1.70	_____	_____
²⁵ Temel O. et al.2013	RPM	52	254.6 \pm 346.8	_____	_____
	Controle	28	20.5 \pm 25.0	_____	_____
²⁵ Bahasadri S. et al 2013	RPM	41	391.75 \pm 35.94	_____	_____
	Controle	40	7.71 \pm 1.5	_____	_____
²⁶ Kariman N et al.2013	RPM	60	_____	1.21 \pm 0.47	0.13 \pm 0.08
	Controle	53	_____	0.45 \pm 0.52	0.45 \pm 0.52
²⁷ Shahin M et al. 2007	RPM	50	52.07 \pm 18.76	_____	_____
	RPM	50	24,19 \pm 11,57	_____	_____

PCT: Paciente, β -hCG: Hormônio Gonadotrófico Coriônico, RPM: Ruptura Prematura de Membrana.

FIGURA 1. Avaliação dos níveis da beta gonadotrofina coriônica humana em pacientes com RPM e controle

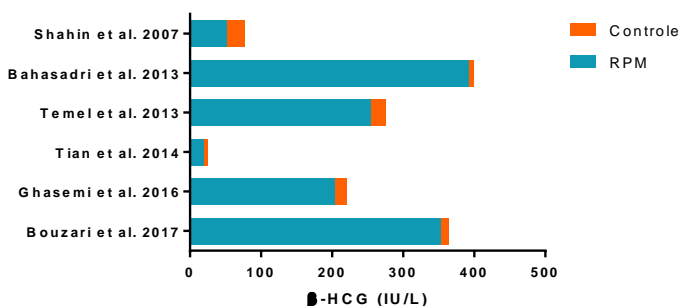


FIGURA 2. Análise de Ureia em Mmol/L de indivíduos controle e com RPM.

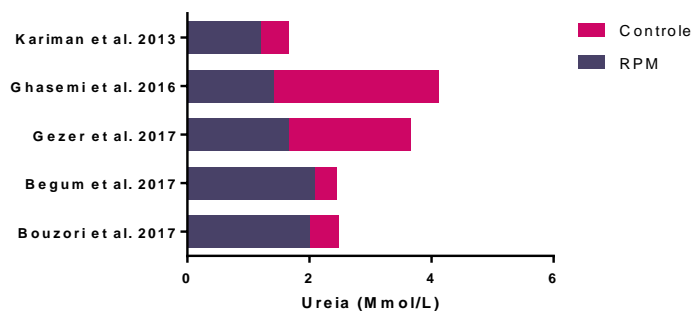
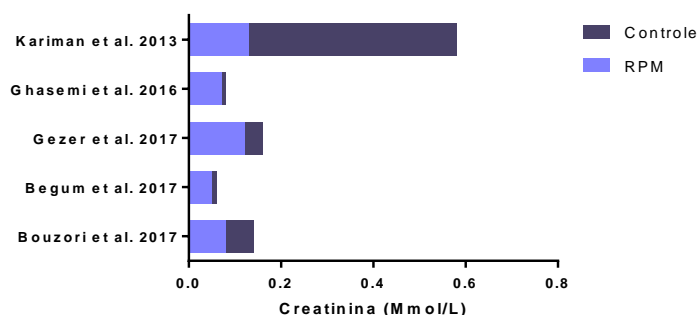


FIGURA 3. Análise de Creatinina em Mmol/L de indivíduos controle e com RPM.



DISCUSSÃO

Nos estudos analisados através da descarga vaginal, todos os três marcadores apresentaram um valor preditivo favorável para o diagnóstico de RPM, (20,23) destacaram que o β -hCG apresenta melhor sensibilidade de diagnóstico quando comparado aos demais. Por outro lado (21, 22), relatam que a detecção de creatinina e ureia vaginal é um teste simples, confiável e rápido, de baixos recursos, de fácil acesso, podendo tornar um método rotineiro e eficaz.

CONCLUSÃO

Valores de creatinina, ureia e β -hCG no líquido vaginal também auxiliam como preditor de trabalho de parto precoce. O fluido vaginal é um método barato, rápido, com alta sensibilidade e especificidade, logo podem ser integrados como testes não invasivos para o diagnóstico e vigilância clínica de pacientes com RPM. Apesar de o β -hCG fornecer melhor diagnóstico, creatinina e ureia são testes simples e rápidos, com melhor custo-benefício. É fato que quanto mais recente for o diagnóstico de RPM, melhor será a progressão de uma gestação segura evitando prematuridade e óbitos perinatais bem como infecções, deslocamento de placenta e compressão de cordão.

REFERÊNCIAS

01. Manuck T.A., Varner M.W. Neonatal and childhood outcomes following early vs
2008;3:e3056. 2014;211:308.e1-6.
02. Maymon E., Romero R., Pacora P., et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;183:914-20.
03. Romero R., Maymon., Pacora P., et al. Further observations on the fetal inflammatory response syndrome: a potential homeostatic role for the soluble receptors of tumor necrosis factor alpha. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000;183:1070.
04. Gratacos E., Sanin-Blair J., Lewi L., et al. A histological study of fetoscopic membrane defects to document membrane healing. *Placenta* 2006;27:452-6.
05. Digiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one*
06. Freitas F., et al. **Rotinas em Ginecologia** 6ª edição. Porto Alegre, Artmed, 2011, p.131.
07. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):11-22.
08. ACOG Practice Bulletin No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):918-30.
09. Casey M.L., Macdonald P.C. Síntese e processamento de colágeno intersticial em amnios humanos: uma propriedade das células mesenquímicas. *Biol Reprod.* 1996; 55 : 1253-1260.
10. Menor R., Fortunato S.J. O papel das enzimas degradantes da matriz e apoptose na ruptura das membranas. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11 : 427-437.
11. Park K.S., Lee S.E., Norwitz E.R. AR. Non-invasive Testing for Rupture of the Fetal Membranes. *Fetal and Maternal Healthcare. US Obstetric and Gynecol.* 2007:13-6.
12. Carranza L.S., Negrete L.M., Quinzaños F.C., Leños M.A. Utilidade da detecção qualitativa de hCG na lavagem cervicovaginal para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 77 : 142-146.
13. Knapik D., Olejek A. Análise do líquido cervicovaginal no diagnóstico de ruptura prematura das membranas. *Ginecol Pol.* 2011; 82 : 50-55.
14. Kletzky O.A., Rossman F., Bertoli S.I., Platt L.D., Mishell D.R.J. of human chorionic gonadotrophin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am j Obstet Gynecol.* 1985; 151: 878-84.
15. Movahed F., Elzimadeh K., Javadi A., Choopani A. The value of qualitative detection of human chorionic gonadotropin in vaginal washing fluid for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Pak J Med Sci* 2012;28(05):900-903
16. Bahadri S., Kashanian M., Khalili S. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J. Obstet Gynaecol Res.* 2013 Apr;39(4):777-82.
17. Li H.Y., Chang T.S. Creatinina de fluido vaginal, gonadotrofina coriônica humana e níveis de alfa-fetoproteína para detectar ruptura prematura de membranas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000; 63 : 686-900
18. Ni C.Y., Jia W.X., Yi W.M., Feng L.H., Yu L.Z. Praticabilidade ao uso de marcadores de líquido vaginal na detecção de ruptura prematura de membranas. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40 : 542-5.
19. Mohamed A., Mostafa W. O valor da ureia fluídica vaginal, creatinina e β -hCG no diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *Kasr Al-Aini J Obstet Gynecol.* 2011; 2 : 41-7.
20. Bouzari Z. et al. Vaginal discharge concentrations of β -human chorionic gonadotropin, creatinine, and urea for the diagnosis of premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017
21. Begum K., et al. Vaginal Fluid Urea and Creatinine in the Diagnosis of Premature Rupture of Membranes in Resource Limited Community Settings. *J Family Reprod Health.* 2017.
22. Gezer C., et al. Use of urea and creatinine levels in vaginal fluid for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes and delivery interval after membrane rupture. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr;30(7):772-778.
23. Ghasemi M., Jaami R., Alleyasin A., Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;13(2):62-66.

24.Tian C.F., Lv F.H., Wang M., Gu X.S. Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. **Biomed Rep.** 2014 Nov;2(6):905-909. Epub 2014 Aug 13.

25.Temel O., Cogendez E., Selcuk S., Asoglu M.R., Kaya E. β -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of premature rupture of membranes during late pregnancy. **J Turk Ger Gynecol Assoc.** 2013 Dec 1;14(4):201-4.

26.Bahadri S., Ahadri S., Kashhanian M., Khalili S. Avaliação do líquido vaginal β -HCG para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas. **Razi J Med Sci J.** 2010; 17 : 17-23.

27.Shahin M., Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. **Gynecol Obstet Invest.** 2007;63(4):195-9.