



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das evidências e recomendações sobre o
uso do Teste AmniSure para o diagnóstico de
ruptura prematura de membranas**

Canoas, maio de 2012

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das evidências e recomendações sobre o uso do Teste AmniSure para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas

Revisores e Consultores: Michelle Lavinsky, Fernando H. Wolff, Jonathas Stiff, Mariana V. Furtado, Luis E. Rohde, Carisi Anne Polanczyk
Coordenador da Câmara Técnica: Alexandre Pagocelli

Data da Revisão: Maio-2012

SUMÁRIO DA INFORMAÇÃO

Objetivo: Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício relacionado ao uso do teste Amnisure no diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

Introdução:

1. Condição Clínica:

Ruptura prematura de membranas

A ruptura prematura das membranas (RUPREME) é uma complicação presente em 5 a 10% de todas as gestações podendo estar associada com aumento de morbidade perinatal.

O diagnóstico correto torna-se importante já que falsos positivos podem levar a intervenções obstétricas desnecessárias, incluindo indução do trabalho de parto (TP), e falsos negativos levam a não detecção do quadro potencialmente associado a complicações graves.

As técnicas para o diagnóstico de ruptura de membranas incluem exame especular, teste de nitrazina para detecção de variações de pH no fluido vaginal e o teste de Fern. O último detecta um padrão característico de cristalização do fluido amniótico.

2. Descrição das Tecnologias: Teste AmniSure

O Amnisure é um teste de imunoensaio para a detecção de alfa microglobulina-1 placentária (PAMG-1) no fluido cervicovaginal. Uma fita reagente é inserida dentro do recipiente

Sumário de Evidências

Desfechos primordiais

- Não há estudos disponíveis que avaliam o impacto do uso do teste Amnisure em desfechos clínicos maternos ou neonatais

Propriedades diagnósticas do Amnisure para o diagnóstico de ruptura de membranas

- Estudos com limitações metodológicas apontam para valores de sensibilidade superiores a 94% e de especificidade superiores a 98%.
- Os critérios utilizados nos estudos para o diagnóstico padrão-ouro de ruptura de membranas variam entre os estudos e não são descritos de forma clara

Re Interpretação e Recomendações

Não há evidências de que o uso do teste Amnisure no manejo de gestantes com suspeita de ruptura de membranas apresente benefício adicional em desfechos clínicos maternos ou fetais.

Baseado na ausência de ensaios clínicos e estudos observacionais que demonstrem benefício superior ou adicional em desfechos clínicos maternos e/ou fetais relacionado ao uso do teste Amnisure como método isolado ou adjunto para o diagnóstico de ruptura de membranas.

Os estudos observacionais, com limitações metodológicas relevantes, demonstram que a detecção de alfa-microglobulina-1 placentária (teste Amnisure) apresenta maior sensibilidade, menor especificidade com acurácia global semelhante para detecção de ruptura prematura de membrana que os métodos convencionais disponíveis. Apesar de seu alto valor preditivo negativo, atrativo em algumas situações de decisão na prática obstétrica, ainda não há evidências que embasem a sua incorporação na prática clínica.

Nota do consultor especialista: Cabe destacar que em nosso meio, a decisão diagnóstica sobre a presença de ruptura prematura de membranas leva em consideração parâmetros relacionados com consistência da queixa clínica da paciente, com a observação do forro perineal e critérios ultrassonográficos. Estes métodos diagnósticos também não foram testados em estudos randomizados ou observacionais com poder metodológico para afirmar a sua superioridade ao teste Amnisure.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky

Dr. Fernando H.Wolff, Dra.Mariana Vargas Furtado, Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Dr. Luis Eduardo Rohde

Consultor: Dr. Cristiano Caetano Salazar

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Abril 2012

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Mai 2012

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Mai 2012

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Junho 2012

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso do teste AmniSure para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

- | | |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas. |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. Condição clínica: Ruptura prematura de membranas

A ruptura prematura das membranas (RUPREME) é uma complicação presente em 5 a 10% de todas as gestações podendo estar associada com aumento de morbidade perinatal, principalmente quando não detectada precocemente (2).

O diagnóstico correto torna-se importante já que falsos positivos podem levar a intervenções obstétricas desnecessárias, incluindo indução do trabalho de parto (TP), e falsos negativos levam a não detecção do quadro potencialmente associado a complicações graves (2).

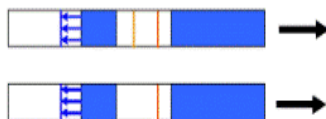
As técnicas para o diagnóstico de ruptura de membranas incluem exame especular, teste de nitrazina para detecção de variações de pH no fluido vaginal e o teste de Fern. O último detecta um padrão característico de cristalização do fluido amniótico.

2. Descrição da Tecnologia: Teste AmniSure

Devido à modesta acurácia diagnóstica de outros testes, particularmente na presença de urina, sêmen ou sangue, há necessidade de desenvolvimento de novos métodos de detecção de ruptura de membranas.

O Amnisure é um teste de imunoensaio para a detecção de alfa microglobulina-1 placentária (PAMG-1) no fluido cervicovaginal. A concentração desta proteína no líquido amniótico é 1.000 a 10.000 vezes maior do que no fluido vaginal. Assim, a presença de altas concentrações de PAMG-1 pode ser considerada diagnóstica de ruptura de membranas (5).

O teste é realizado através da coleta de amostra de secreção vaginal com um *swab* estéril. O conteúdo do *swab* é diluído em um solvente durante um minuto. Uma fita reagente é inserida dentro do recipiente com o solvente e após 10 minutos o resultado do teste é visível na fita, conforme o desenho esquemático abaixo.



Teste positivo: presença de ruptura de membranas

Teste negativo: ausência de ruptura de membranas

3.1 RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO TESTE AMNISURE NO DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RUPREME)

4. OBJETIVOS

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício relacionado ao uso do teste Amnisure no diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

5. RESULTADOS

5.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): Em 2010 (1), o CADTH revisou a literatura sobre o uso do AmniSure para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados, avaliações de tecnologia em saúde relevantes, revisões sistemáticas ou metanálises. Em 2012 (2) foi publicado uma revisão sistemática da literatura comparando o AmniSure com o teste Fern. O estudo concluiu que apesar da alta sensibilidade para ruptura de membranas, faltam evidências para comparações de efetividade entre os testes e para o seu uso na prática clínica.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas diretrizes específicas sobre o assunto.
- Ensaios clínicos randomizados: não localizados.

5.2 Resultados da busca da literatura:

Estudos observacionais comparados			
Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Abdelazim IA, 2012 (4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudo transversal; ▪ População: n= 150 gestantes após 37 semanas com e sem ruptura de membranas em indução de trabalho de parto; ▪ Exclusão: gestações múltiplas, sofrimento fetal, sangramento vaginal, trabalho de parto prematuro ou corioamnionite; ▪ Testes: Amnisure, Teste de Ferning, Nitrazina. ▪ Padrão ouro: drenagem de líquido amniótico no exame especular 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propriedades diagnósticas do teste Amnisure no diagnóstico de ruptura de membranas. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade: 97,3 % ▪ Especificidade: 98,6% ▪ Valor preditivo positivo: 98,6% ▪ Valor preditivo negativo: 97,3% ▪ Acurácia: superioridade do Amnisure - Amnisure 98% vs. Teste de Ferning 81,3 vs. Nitrazina 84%
<p><i>Comentário:</i> Não fica claro se o diagnóstico final de ruptura de membranas foi realizado com o conhecimento do resultado dos testes, e ainda, se esses resultados foram interpretados de forma independente entre si.</p>			
Birkenmaier A, 2012 (5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ n = 199 gestantes (17 a 42 sem. gestacional) com sinais de possível ruptura de membranas; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propriedades diagnósticas do teste Amnisure vs. aferição clínica no diagnóstico de 	<p><u>Teste Amnisure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade: 94% ▪ Especificidade: 99% ▪ Valor preditivo negativo: 98% ▪ Valor preditivo positivo: 96%

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Testes: Amnisure e avaliação clínica; ▪ Diagnóstico final: ocorrência de ruptura de membranas baseada na revisão dos prontuários após o nascimento. 	ruptura de membranas;	<p><u>Aferição clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade: 72% ▪ Especificidade: 98% ▪ Valor preditivo negativo: 91% ▪ Valor preditivo positivo: 93% <p>Amnisure mais sensível que exame clínico independente do grau de experiência do examinador e idade gestacional (P = 0,005).</p>
<p><i>Comentário:</i> Os critérios usados para o diagnóstico final de ruptura de membranas não estão claramente descritos. O estudo não define se o resultado dos testes foi considerado para o estabelecimento deste diagnóstico final.</p>			
Neil PR, 2010 (6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objetivo: aferir utilidade do Amnisure na prática clínica; ▪ População: 184 gestantes com história compatível com ruptura de membranas; ▪ Fator em estudo: Teste Amnisure 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado das membranas (ruptura vs. Membranas intactas), grau de confiança do clínico no diagnóstico e plano terapêutico antes e após a realização do Amnisure; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incerteza do diagnóstico em 83 (47%) das mulheres; ▪ O resultado do Amnisure aumentou o grau de confiança diagnóstica e alterou a conduta em 23 (13%) gestantes. ▪ Sete gestantes com diagnóstico de possível ruptura de membranas apresentaram Amnisure negativo, alterando o manejo dessas pacientes. <p>Os autores concluíram que o teste Amnisure é útil apenas quando há incerteza sobre o diagnóstico, não havendo indicação quando o diagnóstico clínico é seguro.</p>
Phupong V, 2012 (7)	Objetivo: avaliar acurácia do Amnisure com métodos	Desfecho: revisão do prontuário após o parto	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade 97,2% (IC 95% 94 - 100) vs. 89% convencional • Especificidade 69% (IC95% 60-78) vs. 97% convencional

	<p>convencionais</p> <p>População: n= 100, gestantes com sintomas de ruprema</p> <p>Exclusões: sangramento ativo, múltipla, anomalias e morte fetal.</p> <p>Padrão ouro: liquido pela cervix e pelo menos 2 testes positivos convencionais</p>		<ul style="list-style-type: none"> • VPV 90,8% e VPN 90,9% • Acurácia global 89% (IC95% 83%-95%) vs. 91% convencional (p=0,813)
--	--	--	---

Comentário: A revisão de prontuário não é um padrão-ouro adequado para esta situação clínica. Idealmente o padrão-ouro deveria ser a visualização de líquido saindo pelo orifício cervical ou comparações com resultados de outros testes tais como o teste da nitrazina, o teste de Fern, o azul do Nilo e a visualização de bolsão em fundo vaginal (analisados em conjunto ou em separado). As falhas metodológicas do estudo acima limitam a valorização de seus resultados.

<p>Lee SM, 2009 (8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ População: 4 grupos de nulíparas a termo: <ul style="list-style-type: none"> - fora de TP e sem sinais de ruptura de membranas (n=125); - em TP sem sinais de ruptura de membranas com Amnisure negativo (n=56); - em TP sem sinais de ruptura de membranas com 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatores associados com positividade do teste em pacientes com membranas intactas; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positividade Amnisure em gestantes a termo <u>com membranas intactas</u>: <ul style="list-style-type: none"> - 31% (25/81) quando em TP vs. 5% (6/125) quando fora de TP (P < 0,001). ▪ Pacientes em TP sem clínica de ruptura de membranas com Amnisure positivo apresentaram menor intervalo admissão-nascimento do que aquelas com Amnisure negativo, sugerindo que a positividade do teste pode estar relacionada com TP propriamente dito e não com a ruptura de membranas.
-------------------------	---	---	--

	<p>Amnisure positivo (n=25);</p> <p>- em TP com sinais de ruptura de membranas (n=30);</p>		
<p>Mi Lee S, 2012 (3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudo de coorte retrospectivo; enfoque prognóstico. ▪ População: mulheres em trabalho de parto prematuro e membranas intactas; ▪ Fator em Estudo: Resultado do teste AmniSure antes da amniocentese; ▪ n = 90 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxa de eventos adversos maternos e neonatais; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AmniSure positivo em 19%; ▪ AmniSure positivo associado com: <ul style="list-style-type: none"> - maiores taxas de eventos adversos maternos e fetais; - risco aumentado de infecção intra-amniótica e /ou inflamação; <p>Os autores concluem que em pacientes em trabalho de parto prematuro e membranas intactas a positividade do AmniSure pode ser um fator de risco para eventos adversos na gestação.</p>
<p>Cousins LM, 2005 (9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amnisure vs. outros métodos diagnósticos para ruptura de membranas; ▪ População: Gestantes 15 a 42 semanas (n = 203); ▪ Testes de referência: presença e dois dos abaixo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propriedades diagnósticas do teste Amnisure; 	<p><u>Teste Amnisure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade: 99% ▪ Especificidade: 100% ▪ Valor preditivo negativo: 99% ▪ Valor preditivo positivo: 100%

	-visualização da drenagem de líquido amniótico; - teste nitrazina positivo; - teste de Fern positivo.		
<p><i>Comentário:</i> O artigo não descreve claramente se o diagnóstico final foi firmado independente do resultado do teste Amnisure. Os resultados dos testes de referência não foram relatados.</p>			

6. Benefícios Esperados

6.1 Desfechos primordiais

- Não há estudos disponíveis que avaliam o impacto do uso do teste Amnisure em desfechos clínicos maternos ou neonatais.

6.2 Propriedades diagnósticas do Amnisure para o diagnóstico de ruptura de membranas

- Estudos com limitações metodológicas apontam para valores de sensibilidade superiores a 94% e de especificidade superiores a 98%.
- Os critérios utilizados nos estudos para o diagnóstico padrão-ouro de ruptura de membranas variam entre os estudos e não são descritos de forma clara.

7. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

Não há evidências de que o uso do teste Amnisure no manejo de gestantes com suspeita de ruptura de membranas apresente benefício adicional em desfechos clínicos maternos ou fetais.

Baseado na ausência de ensaios clínicos e estudos observacionais que demonstrem benefício superior ou adicional em desfechos clínicos maternos e/ou fetais relacionado ao uso do teste Amnisure como método isolado ou adjunto para o diagnóstico de ruptura de membranas.

Os estudos observacionais, com limitações metodológicas relevantes, demonstram que a detecção de alfa-microglobulina-1 placentária (teste Amnisure) apresenta maior sensibilidade e menor especificidade com acurácia global semelhante para detecção de ruptura prematura de membrana do que os métodos convencionais disponíveis. Apesar de seu alto valor preditivo negativo, atrativo em algumas situações de decisão na prática obstétrica, ainda não há evidências que embasem a sua incorporação na prática clínica.

Nota do consultor especialista: Cabe destacar que em nosso meio, a decisão diagnóstica sobre a presença de ruptura prematura de membranas leva em consideração parâmetros relacionados com consistência da queixa clínica da paciente, com a observação do forro perineal e critérios ultrassonográficos. Estes métodos diagnósticos também não foram testados em estudos randomizados ou observacionais com poder metodológico para afirmar a sua superioridade ao teste Amniosure.

Referencias:

1. CADTH. Use of AmniSure to Assess Possible Premature Rupture of Fetal Membranes in a Pregnancy: Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2010 mar 15. <http://64.26.163.205/media/pdf/htis-L1/J0396%20AmniSure%20final.pdf>
2. CADTH. AmniSure versus Fern Testing to Assess the Rupture of Fetal Membranes in Pregnant Women: A Review of the Comparative Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2012 abr 4. www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=4411
3. Mi Lee S, Romero R, Park JW, Kim SM, Park CW, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr 25. [Epub ahead of print]
4. Abdelazim IA, Makhoulouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):985-9. Epub 2011 Oct 30.
5. Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J, Bürki N, Lapaire O, Hösli I. Placental α -microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jan;285(1):21-5. Epub 2011 Apr 8.
6. Neil PR, Wallace EM. Is Amnisure® useful in the management of women with prelabour rupture of the membranes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Dec;50(6):534-8. Epub 2010 Oct 22.
7. Phupong V, Sonthirathi V. Placental alpha-microglobulin-1 rapid immunoassay for detection of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Jan;38(1):226-30
8. Lee SM, Lee J, Seong HS, Lee SE, Park JS, Romero R, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;22(4):305-10.
9. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005 Aug;22(6):317-20.