



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário de evidências e recomendações sobre o
uso de fibronectina fetal cervicovaginal para a
redução do risco de nascimentos prematuros**

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 da fibronectina fetal cervicovaginal para redução do risco de nascimentos prematuros

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 da fibronectina fetal cervicovaginal para a redução do risco de nascimentos prematuros e desfechos adversos materno-fetais.

Introdução:

1. Condição Clínica: Nascimento prematuro

É considerado prematuro o nascimento entre 23 semanas e 37 semanas gestacionais. Trata-se de uma condição heterogênea em que 30 a 40% dos casos ocorre em função de complicação materna ou fetal. Os restantes 60 a 70% dos nascimentos prematuros ocorrem espontaneamente e são o foco desta revisão. Ocorre em 7 a 12% de todas as gestações, sendo 4% antes das 34 semanas. Os avanços no cuidado perinatal não tem reduzido a incidência de nascimento prematuro.

A identificação precoce de mulheres de alto risco poderia alterar o grau de cuidado pré-natal e intervenções profiláticas com intenção de retardar o nascimento.

2. Descrição das Tecnologias:

Fibronectina fetal cervicovaginal

A fibronectina fetal é uma glicoproteína encontrada no líquido amniótico, tecido placentário e na substância extracelular da *decídua basalis* próximo ao espaço placentário intervuloso. A coleta de material é realizada com *swab* da região ectocervical ou fórnice posterior vaginal e a pesquisa da fibronectina fetal realizada através de um teste de ELISA. Os resultados indicariam a chance de um nascimento pretermo. Entretanto, fatores como contaminação da amostra com sangue materno, esperma e pré-eclampsia

poderiam reduzir a acurácia do teste, favorecendo a ocorrência de falsos positivos².

Sumário de Evidências

Desfechos primordiais

- A realização do teste de fibronectina fetal cervicovaginal não apresentou benefício na redução de mortalidade materna, perinatal ou neonatal;

- Baseado na análise de desfechos secundários de uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados envolvendo 474 pacientes ;

- O conhecimento do resultado do teste de fibronectina fetal cervicovaginal desencadeou condutas que reduziram a incidência de nascimento prematuro (< 37 semanas);

- Baseado na análise de desfecho principal de uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados envolvendo 474 pacientes³. Entretanto, as condutas tomadas a partir do resultado do teste não foram detalhadas ou padronizadas o que limita a valorização desse resultado.

Propriedades diagnósticas de fibronectina fetal cervicovaginal para predição de nascimento prematuro em 7 dias em gestantes sintomáticas

- Valores de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, respectivamente 76,1%, 82 %, 4,20 e 0,29 .

- Resultados baseados em metanálise de estudos observacionais envolvendo 5.355 pacientes¹⁰.

Gestações múltiplas:

Predição de nascimento prematuro em 7 dias em gestantes sintomáticas:

- Valores de sensibilidade de 85% e especificidade 78%

Predição de nascimento prematuro em gestantes assintomáticas:

- Valores de sensibilidade e especificidade relativamente baixos, variando entre 33 a 45% e 80 a 94% respectivamente.

- Resultado baseado em metanálise de estudos observacionais envolvendo mais de 1000 pacientes¹¹.

Re Interpretação e Recomendações

O papel da pesquisa de fibronectina fetal cervicovaginal na prática clínica ainda não está estabelecido. As evidências disponíveis não são suficientes para embasar o seu uso com objetivo de reduzir a incidência de nascimentos prematuros ou desfechos desfavoráveis materno-fetais.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

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

Consultores Metodológicos

Dra. Carísi Anne Polanczyk
Dr. Luis Eduardo Rohde

Consultor: Dr. Cristiano 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 de fibronectina fetal cervicovaginal para a redução de risco de nascimentos prematuros 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: Nascimento prematuro**

É considerado prematuro o nascimento entre 23 semanas e 37 semanas gestacionais. Trata-se de uma condição heterogênea em que 30 a 40% dos casos ocorre em função de complicação materna ou fetal. Os restantes 60 a 70% dos nascimentos prematuros ocorrem espontaneamente e são o foco desta revisão. Ocorre em 7 a 12% de todas as gestações, sendo 4% antes das 34 semanas. Os avanços no cuidado perinatal não tem reduzido a incidência de nascimento prematuro ¹.

O nascimento prematuro, particularmente antes das 34 semanas gestacionais, contribui com 75% das causas de mortalidade e metade dos casos de dano neurológicos em crianças. Entre as morbidades em curto e longo prazo estão condições clínicas graves como a síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e problemas e desenvolvimento ¹.

A identificação precoce de mulheres de alto risco poderia alterar o grau de cuidado pré-natal e intervenções profiláticas com intenção de retardar o nascimento ¹.

2. **Descrição da Tecnologia: Fibronectina fetal cervicovaginal**

A fibronectina fetal é uma glicoproteína encontrada no líquido amniótico, tecido placentário e na substância extracelular da *decídua basalis* próximo ao espaço placentário interviloso.

A coleta de material é realizada com *swab* da região ectocervical ou fórnice posterior vaginal e a pesquisa da fibronectina fetal realizada através de um teste de ELISA. Os resultados indicariam a chance de um nascimento pretermo. Entretanto, fatores como contaminação da amostra com sangue materno, espermatozoides e pré-eclampsia poderiam reduzir a acurácia do teste, favorecendo a ocorrência de falsos positivos ².

3. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DE FIBRONECTINA PARA A REDUÇÃO DO RISCO DE NASCIMENTOS PREMATUROS

4. OBJETIVOS

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício relacionado ao uso da fibronectina fetal cervicovaginal para a redução risco de nascimentos prematuros e desfechos adversos materno-fetais.

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): não foram localizadas avaliações específicas.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas avaliações específicas.
- Metanálises: Duas metanálises de estudos observacionais e uma metanálise de ensaios clínicos publicada em 2008;
- Ensaios clínicos randomizados publicados posteriormente as metanálises (envolvendo pacientes com teste positivo e negativo): 1 ECR publicado em 2009;

5.2 Resultados da busca da literatura:

Metanálises de ensaios clínicos			
Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Berghella 2008 ³ , (Cochrane Database)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática e metaanálise ▪ Estudos incluídos: ECR, gestantes entre 22 e 34 semanas triadas para risco de parto prematuro; publicado até 2007; ▪ Fator em estudo: conhecimento vs. não conhecimento do resultado do teste de fibronectina. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Desfecho primário:</u> Parto prematuro (< 37 semanas); ▪ <u>Desfechos secundários:</u> Parto prematuro < 34, 32 e 28 semanas; idade gestacional ao nascimento; peso ao nascimento < 2500g; morte perinatal, hospitalização materna, tocólise, uso de esteróides para maturidade pulmonar fetal entre outros. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 estudos incluídos⁴⁻⁹ (n = 474); - Conhecimento do resultado do teste da fibronectina (n = 235) vs. não conhecimento do resultado do teste (n = 249) ▪ <u>Desfecho primário :</u> - Menor incidência de nascimento prematuro no grupo com conhecimento do teste (15,6% vs. 28,6%; RR 0,54; IC 95% 0,34 a 0,87) ; ▪ <u>Desfechos secundários:</u> - Sem diferença entre os grupos. <p>Os autores concluem que não há evidências suficientes para recomendar o uso do teste na prática clínica. Futuros estudos devem ser encorajados.</p>
<p><i>Comentário:</i> a maioria dos estudos incluídos não relata os detalhes do protocolo de manejo dos pacientes baseado nos resultados da fibronectina fetal, o que prejudica a validade externa de seus resultados.</p>			
Metanálises de estudos observacionais			
Sanchez-Ramos L, 2009 ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metanálise ▪ Estudos incluídos: estudos de coorte; ▪ Acurácia diagnóstica da fibronectina para prever nascimento prematuro em 7 dias em pacientes < 37 semanas gestação 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 32 estudos incluídos (n = 5.355) ▪ Sensibilidade: 76,1% (IC 95%: 69-82); ▪ Especificidade: 82 % (IC 95%: 79-84,5); ▪ Razão de verossimilhança para fibronectina positiva 4,20 (IC 95% 3,53-4,99); ▪ Razão de verossimilhança para

	sintomáticas.		<p>fibronectina negativo 0,29 (IC 95% 0,22-0,38)</p> <p>Os autores concluem que a pesquisa cervicovaginal de fibronectina fetal apresenta acurácia limitada para predição de nascimento prematuro em 7 dias em gestantes sintomáticas.</p>
Conde-Agudelo A, 2010 ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática e metanálise ▪ Estudos incluídos: Estudos de coorte e transversais ▪ Acurácia do teste de fibronectina na predição de nascimento prematuro gestações múltiplas; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 estudos incluídos (n = 1221 gestações múltiplas) - 11 estudos: gestantes assintomáticas e - 4 estudos: gestantes em trabalho de parto prematuro; - Entre mulheres assintomáticas com gestação múltipla: - Sensibilidade: 33 a 45% - Especificidade: 80 a 94% - Razão de verossimilhança: <ul style="list-style-type: none"> Positiva: 2,0 a 5,5 Negativa: 0,68 a 0,76 - Entre gestações gemelares em TPP na predição do nascimento em 7 dias: - Sensibilidade: 85%; - Especificidade: 78%; - Razão de verossimilhança: <ul style="list-style-type: none"> Positiva: 3,9 Negativa: 0,20 <p>Os autores concluem que a fibronectina cervicovaginal fornece moderada a mínima predição de nascimento pré-termo em mulheres com gestações múltiplas.</p>

Ensaio Clínico Randomizado publicado posteriormente à metanálise

<p>Keeler SM, 2009¹²</p>	<p>▪ Ensaio clínico randomizado</p> <p>▪ População: gestantes entre 18 e 24 semanas, US com cérvix curto (< 25 mm) e afunilamento das membranas corioamnióticas no canal endocervical (> 25%);</p> <p>▪ Intervenção: Cerclagem vs. não cerclagem;</p> <p>▪ Os grupos foram estratificados de acordo com o resultado do teste de fibronectina na linha de base.</p>	<p>▪ <u>Desfecho primário:</u> nascimento antes das 35 semanas de gestação.</p>	<p>▪ n = 217</p> <p><u>Fibronectina cervicovaginal positivo (n = 98):</u></p> <p>▪ Nascimento antes das 35 semanas:</p> <p>- 15(44%) entre pacientes com submetidos a cerclagem vs.16 (55%) entre os não submetidos a cerclagem (P = 0,45).</p> <p><u>Fibronectina cervicovaginal negativo (n = 119):</u></p> <p>▪ Nascimento antes das 35 semanas:</p> <p>- 16 (18%) entre pacientes com submetidos a cerclagem vs.11 (17%) entre os não submetidos a cerclagem (P = 0,99).</p> <p>Os autores concluíram que a fibronectina não foi capaz de identificar as gestantes com maior benefício para a realização de cerclagem cervical.</p>
-------------------------------------	--	---	---

6. Benefícios Esperados

6.1 Desfechos primordiais

- A realização do teste de fibronectina fetal cervicovaginal não apresentou benefício na redução de mortalidade materna, perinatal ou neonatal;
 - Baseado na análise de desfechos secundários de uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados envolvendo 474 pacientes³;

- O conhecimento do resultado do teste de fibronectina fetal cervicovaginal desencadeou condutas que reduziram a incidência de nascimento prematuro (< 37 semanas);
 - Baseado na análise de desfecho principal de uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados envolvendo 474 pacientes³. Entretanto, as condutas tomadas a partir do resultado do teste não foram detalhadas ou padronizadas o que limita a valorização desse resultado.

6.2 Propriedades diagnósticas do teste de fibronectina fetal cervicovaginal para predição de nascimento prematuro em 7 dias em gestantes sintomáticas:

- Valores de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, respectivamente 76,1%, 82 %, 4,20 e 0,29 .
 - Resultados baseados em metanálise de estudos observacionais envolvendo 5.355 pacientes ¹⁰.

Gestações múltiplas:

6.3 Predição de nascimento prematuro em 7 dias em gestantes sintomáticas:

- Valores de sensibilidade de 85% e especificidade 78%

6.4 Predição de nascimento prematuro em gestantes assintomáticas:

- Valores de sensibilidade e especificidade relativamente baixos, variando entre 33 a 45% e 80 a 94% respectivamente.
- Resultado baseado em metanálise de estudos observacionais envolvendo mais de 1000 pacientes ¹¹.

7. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

O papel da pesquisa de fibronectina fetal cervicovaginal na prática clínica ainda não está estabelecido. As evidências disponíveis não são suficientes para embasar o seu uso com objetivo de reduzir a incidência de nascimentos prematuros ou desfechos desfavoráveis materno-fetais.

Referências

1. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess.* 2009 Sep;13(43):1-627.
2. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002 Aug 10;325(7359):301.
3. Berghella Vincenzo, Hayes Edward, Visintine John, Baxter Jason K. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 03, Art. No. CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub4
4. Grobman WA, Welshman EE, Calhoun EA. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:235-40.
5. Lowe MP, Zimmerman B, Hansen W. Prospective randomized trial of fetal fibronectin on preterm labor management in a tertiary care center. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:358-62.
6. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with preterm labor? A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;197:426.e1-426.e7.
7. Ness A, Visintine J, Ricci E, Boyle K, Berghella V. Use of fetal fibronectin and transvaginal ultrasound cervical length to triage women with suspected preterm labor: a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195:S67-.

8. Nguyen TCQ, Toy EC, Baker B. The cost-effectiveness of fetal fibronectin testing in suspected preterm labor: a randomized trial. *Obstetrics & Gynecology* 2002;99:97S-.
9. Plaut MM, Smith W, Kennedy K. Fetal fibronectin: the impact of a rapid test on the treatment of women with preterm labor symptoms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:1588-95.
10. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):631-40.
11. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;23(12):1365-76.
12. Keeler SM, Roman AS, Coletta JM, Kiefer DG, Feuerman M, Rust OA. Fetal fibronectin testing in patients with short cervix in the midtrimester: can it identify optimal candidates for ultrasound-indicated cerclage? *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb;200(2):158.e1-6. Epub 2008 Dec 13.