

Teste qualitativo para a detecção de
fibronectina fetal para diagnóstico
trabalho de parto prematuro

Nº 121
Abril/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.conitec.gov.br



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.



Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	5
2. A DOENÇA	9
3. A TECNOLOGIA	11
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	17
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	20
7. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	21
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
10. REFERÊNCIAS.....	23



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal (QuikCheck fFN®)

Indicação: Diagnóstico de trabalho de parto prematuro

Demandante: Kolplast Comércio e Indústria Ltda.

Contexto: Parto prematuro é definido como nascimento antes das 37 semanas completas, ou seja, antes de 259 dias. Conforme o material publicado pela Organização Mundial de Saúde, o Relatório de Ação Global sobre o Nascimento Prematuro, cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros ocorrem em todo o mundo, anualmente. O Brasil aparece em décimo lugar entre os dez países com os maiores números de partos prematuros, apresentando em 2010, 202.630 (7,08%) partos pré-termos (OMS, 2012). Assim, a prematuridade, ainda hoje, é um grande problema de saúde pública, constituindo-se em uma das causas de morbidade e mortalidade neonatal. No Brasil, o exame disponibilizado em serviços públicos de saúde para avaliação de gestante em risco de parto prematuro é a medida do colo uterino realizada por meio de ultrassonografia transvaginal (Febrasgo, 2012), onde o encurtamento do comprimento do colo do útero ou presença de dilatação observados por meio da ultrassonografia transvaginal pode prever a possibilidade de parto prematuro espontâneo (Honest et al., 2003). No entanto, há grande variação entre os estudos com relação à idade gestacional para realização da ultrassonografia transvaginal, bem com a definição do ponto (medida em milímetros) de corte para avaliação da acurácia na previsão de parto prematuro espontâneo (Honest et al., 2003). Estudos sugerem como ponto de corte medidas do comprimento do colo uterino entre 15 e 32 mm (Oliveira, Martins, Rios 2012; Brik, 2010; Gramellini et al., 2007; Oliveira, Carvalho, Souza, 2000).

Pergunta: O uso do teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal é válido, seguro e custo-efetivo para identificação do verdadeiro trabalho de parto prematuro em gestantes sintomáticas, quando comparado à medida do colo uterino, realizada por meio de ultrassonografia transvaginal?

Evidências científicas: O demandante realizou uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar a acurácia de dois testes diagnósticos para detecção de partos prematuros em gestantes de risco, sintomáticas, entre a 20ª e 34ª semanas de gestação, o teste para detecção de fibronectina fetal e a medida do colo uterino por meio de ultrassonografia transvaginal, onde empregaram a seguinte estrutura para o acrônimo “PICO”: População - Gestantes em trabalho de parto prematuro, sintomáticas, entre a vigésima quarta e a trigésima quarta semanas de gestação. Intervenção - Teste para detecção de fibronectina fetal. Comparador - Avaliação da medida do colo do útero por meio de Ultrassonografia Transvaginal. Outcome (Desfecho) - Acurácia de ambos os testes em diagnosticar a ocorrência ou não de partos antes da 34ª semana de gestação. Utilizando-se dos seguintes critérios de inclusão de artigos: Estudos que avaliem a acurácia de ambos os testes (sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo, likelihood + (LR+), likelihood- (LR-) na ocorrência de partos antes da 34ª semana de gestação, publicados no período de janeiro de 2000 a maio de 2013, que incluíram gestantes sintomáticas de risco para partos



prematturos e que realizaram o teste da fibronectina fetal ou foram avaliadas quanto à medida do colo uterino entre a 20ª e 34ª semanas de gestação. Como fonte de busca foram utilizados o PUBMED, EMBASE e LILACS com os seguintes termos: fibronectina fetal, medida de colo uterino, acurácia do diagnóstico, parto prematturo, sensibilidade e especificidade e likelihoodratios. Sendo incluídos apenas estudos que apresentassem os dados de sensibilidade ou especificidade ou valor preditivo positivo ou valor preditivo negativo ou likelihoodratio de ambos os testes para detecção de partos prematturos antes da 34ª semana. Esses critérios foram aplicados pelo primeiro autor na leitura dos resumos e títulos dos artigos, e checada pelo segundo autor. Qualquer discrepância foi discutida e resolvida entre os autores. Se o título ou resumo atendessem à questão clínica delineada e aos tipos de publicação procurados, o texto integral do artigo foi recuperado para uma avaliação mais detalhada.

Resultados: Na busca realizada foram encontrados 186 artigos não duplicados nas bases de dados pesquisadas, dos quais 169 foram excluídos na fase de leitura dos títulos e resumo.

Avaliação crítica dos estudos selecionados. Os estudos foram considerados de alta qualidade se apresentassem 5-6 dos critérios do método de QUADAS modificado: (1) O espectro de pacientes foi representativo dos pacientes que receberão o teste na rotina? (2) Os critérios de seleção foram claramente descritos? (3) A execução do teste em avaliação foi descrita com suficientes detalhes, permitindo a sua replicação? (4) Os dados clínicos disponíveis para o laboratório foram os mesmos que são usados na prática rotineira? (5) Os resultados indefinidos ou intermediários dos testes foram relatados? (6) As perdas do estudo foram explicadas?

Resultados de Eficácia. Foram selecionados 11 artigos. Seis revisões sistemáticas [Sotiriadis A, 2010, Honest H, 2009; Honest H, 2003; Honest H, 2002; Leitich, 2003] e oito estudos observacionais [Riboni F, 2011; Diaz J, 2009; Tanir HM, 2008; Incerti M, 2007; Oliveira TA, 2000; Oliveira RV, 2012; Brik, 2010; Gramellini, 2007] que avaliaram a acurácia dos testes propostos.

Estudos de acurácia incluídos Teste para detecção de fibronectina fetal: Foram incluídos cinco estudos que avaliaram a acurácia do teste de fibronectina fetal em gestantes de risco e sintomáticas. A qualidade dos estudos foi considerada de moderada a alta. Embora os estudos incluídos apresentem critérios de inclusão semelhantes, foi observada uma grande heterogeneidade nos resultados obtidos. Os valores de sensibilidade e especificidade variam de 22 a 100% e 63 a 82,5%. Apenas dois estudos incluídos avaliaram a likelihoodratio, variando de 1,83 – 2,5 o valor de LR+ e 0,62 – 0,5 o valor de LR-.

Medida do colo uterino por meio de ultrassonografia transvaginal: Foram incluídos quatro estudos que avaliaram a acurácia da ultrassonografia transvaginal em gestantes de risco e sintomáticas. A média em que a medida do colo uterino foi realizada foi na vigésima nona semana. Com relação ao ponto de corte definido para avaliação da acurácia não houve um consenso entre os estudos, variando entre 15 e 32mm.

Revisões Sistemáticas incluídas: Foram incluídas cinco revisões sistemáticas das quais, apenas uma avaliou a acurácia de ambos os testes, duas avaliaram a acurácia apenas da medida de colo uterino e duas apenas do teste de fibronectina fetal.



Após a análise das melhores evidências disponíveis, os autores consideraram como melhores fontes de dados as revisões publicadas por Sotiriadis et al, 2010 para extração dos dados de acurácia para a medida do colo uterino por meio de ultrassonografia e a de Honest H et al, 2009 para os dados da fibronectina fetal. Como não há um consenso em relação a medida de colo uterino ideal como ponto de corte, optaram conservadoramente pela medida de <30 mm, que apresenta o melhor resultado para o desfecho hospitalizações evitadas.

“A conclusão foi de que há grande heterogeneidade nos valores de acurácia entre os estudos, sendo uma possível justificativa, a diferença na metodologia, a definição de falso trabalho de parto prematuro e ainda, a não possibilidade de quantificação dos níveis de habilidade entre os operadores responsáveis por avaliar a medida do colo uterino.”

A análise da evidência disponível da medida de colo uterino através de ultrassonografia transvaginal, de acordo com revisão da Cochrane de 2013, não foi suficiente para ser recomendado como exame de rotina, não sendo encontrada associação entre seu resultado e a diminuição de partos prematuros (< 37 semanas). Encorajando também novas pesquisas em populações mais específicas.

Avaliação econômica: Como resultado, o estudo encontrou-se um CE de R\$ 3.088,02. Ademais, o demandante informa que a fibronectina fetal é 2,5 vezes mais capaz em diagnosticar o “verdadeiro do falso” trabalho de parto prematuro e, dessa forma, pode evitar mais internações e intervenções desnecessárias do que a medida do colo uterino; além de não ser equipamento e mão de obra dependente e que pode ser realizado por qualquer profissional da saúde habilitado para coleta de secreção cervicovaginal, possibilitando tomar a decisão em apenas 10 minutos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Em relação ao impacto orçamentário, foi estimado um valor de R\$ 94.146.928,72, levando em consideração apenas as internações evitadas por falso trabalho de parto prematuro.

Experiência Internacional: Os avanços na medicina perinatal evidenciam que medidas eficazes no intuito de obter melhores resultados no que diz respeito à previsão do parto prematuro ainda estão em desenvolvimento. No entanto, um progresso considerável tem sido feito no aprimoramento de alguns métodos, como o teste da fibronectina fetal e avaliação comprimento do colo uterino para prever o parto prematuro em mulheres de risco sintomáticas e assintomáticas. O valor preditivo negativo do teste da fibronectina fetal e também o uso combinado de ambos os testes têm a capacidade de facilitar a tomada de decisão sobre a internação, a administração de corticosteroides e também de reduzir custos diretos e indiretos (Franco, Lewis, Odibo, 2013; Chandiramani et al., 2011; Tsoi et al., 2005, Fuchs, 2004).

Discussão: o demandante discute sobre o benefício do alto valor preditivo negativo do teste da fibronectina fetal em relação à medida do colo uterino por US transvaginal. Refere-se à falta de padrão-ouro para detecção de trabalho de parto prematuro e comenta a grande heterogeneidade dos estudos existentes sobre o tema. Há discussão sobre as limitações do estudo aqui apresentado.

Consulta Pública: Foram obtidas 05 contribuições, sendo: 02 de instituições de saúde pública; 01



de profissional ligado à academia; 01 da própria empresa demandante; e, 01 de associação médica ligada à área de ginecologia e obstetrícia. Todas as manifestações foram favoráveis à incorporação da tecnologia que, segundo as instituições, permite uma maior segurança da conduta clínica, evitando internações desnecessárias. Entretanto, não houve a apresentação de novas evidências ou estudos que demonstrem níveis de sensibilidade e especificidade mais elevados que permitissem uma reconsideração da decisão preliminar da CONITEC.

Deliberação Final: Não recomendar a incorporação do teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal para diagnóstico trabalho de parto prematuro.

Decisão: PORTARIA Nº 15, DE 9 DE ABRIL DE 2015: Torna pública a decisão de não incorporar o teste qualitativo para a detecção de fibronectina fetal para diagnóstico do trabalho de parto prematuro no âmbito do Sistema Único de Saúde - **SUS**.



2. A DOENÇA

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A prematuridade – nascimento antes de 37 semanas completas de gestação – é a maior causa de morte entre recém-nascidos e a segunda maior causa de morte em crianças (OMS, 2012). Existem ainda subdivisões que consideram a idade gestacional - prematuro extremo (< 28 semanas), muito prematuro (28 a 32 semanas incompletas) e prematuro moderado (32 a 37 semanas incompletas) (OMS, 2012).

Conforme material publicado pela Organização Mundial de Saúde, o Relatório de Ação Global sobre o Nascimento Prematuro, cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros ocorrem em todo o mundo, anualmente. O Brasil aparece em décimo lugar entre os dez países com os maiores números de partos prematuros, apresentando em 2010, 202.630 (7,08%) partos pré-termos (OMS, 2012).

A prematuridade tem efeitos graves sobre a mãe, criança e da sociedade, sendo considerada uma questão importante para a saúde pública mundial. Muitos dos recém-nascidos prematuros sobreviventes sofrem graves morbidades como a displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, problemas de desenvolvimento neurológico e dificuldades cognitivas (Honest et al., 2002; Stewart et al., 1999; Wolke, Meyer, 1999). Além do mais, as implicações econômicas desfavoráveis que se estendem além do período neonatal têm sido cada vez mais preocupantes e envolve gastos diretos e indiretos. Diretamente, por meio dos recursos empregados com repetidas hospitalizações e, indiretamente, pelo fato de afetar a sociedade por meio dos gastos com cuidado a longo prazo bem como gastos relacionados ao afastamento do emprego dos pais visando o cuidado integral com a criança (Tsourapas et al., 2009; Macdonald, Bender, Saxton, 2007; Lucovnik, Chambliss, Garfield, 2013).

Tratamento recomendado

O fato de existir dificuldades relacionadas ao diagnóstico inicial do TPP faz com que até o momento não exista protocolo, baseado em evidências, sobre quais alterações de contratilidade uterina e do colo uterino justificam a realização do tratamento (Bittar, Zugaib, 2009). A maior parte dos tratamentos visa prevenir complicações neonatais por meio do uso de corticosteróides e antibióticos, além de evitar partos traumáticos. No entanto, existem práticas obstétricas para as quais ainda se tem pouca evidência de eficácia na prevenção ou tratamento de parto prematuro, como: repouso, hidratação, sedação, monitoramento de atividade uterina em casa e tocólise



(Goldenberg, 2002).

A seguir, serão apresentados os critérios os tratamentos mais empregados para o tratamento de TPP.

A realização de tocólise – definida como qualquer modalidade de tratamento medicamentoso para inibir a contração uterina – ainda é motivo de controvérsia e não existem recomendações baseadas em evidências (Bittar, Zugaib 2009; Goldenberg, 2002). Tocolíticos mais utilizados incluem beta-agonistas, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da prostaglandina sintetase, doadores de óxido nítrico e de antagonistas do receptor de oxitocina (Renzo et al. 2006). Alguns autores consideram 15 semanas o ideal como idade mínima para se realizar a tocólise, momento em que as perdas decorrentes de alterações genéticas são menos frequentes. Já outros adotam 20 ou 22 semanas. Com relação ao limite superior de idade gestacional, autores apontam 34 semanas, período considerado de menor risco de morbidade e mortalidade neonatal (Bittar, Zugaib 2009; Goldenberg, 2002;).

Estudos evidenciam que a hidratação não reduz a taxa de partos prematuros. Entretanto, há indicação quando as contrações uterinas e alterações cervicais são pouco intensas e, se persiste dúvida quanto ao diagnóstico do TPP. Assim, pode-se infundir por via IV soro fisiológico e glicosado a 5%, em partes iguais, totalizando 1000 mL. Contudo, se após uma hora persistirem as contrações uterinas, a terapêutica medicamentosa deve ser introduzida (Bittar, Zugaib, 2009; Guinn et al., 1997).

A corticoterapia é empregada para reduzir complicações pulmonares no recém-nascido, reduzir a incidência de hemorragia intracraniana, além de garantir maior sobrevivência aos recém-nascidos prematuros; tendo em vista a melhora na estabilidade circulatória e redução das necessidades de oxigenação e de suporte ventilatório (Bittar, 2005, NIH, 1995). Preconizada entre a 26ª e a 34ª semana de gestação, sendo que seu efeito máximo inicia-se após 24 horas e persiste por sete dias. Em regra, utiliza-se apenas um único ciclo de corticoide e, em alguns casos, dois, devido aos efeitos colaterais para o feto (Bittar, Zugaib, 2009).

Apesar de muito empregado, antibióticos de largo espectro na ausência de infecção clínica ou bacteriúria assintomática não prolongam a gestação (Hutzal et al., 2008). Ademais, suspeita-se que a antibioticoterapia cause comprometimento fetal. No entanto, é de fundamental importância instituir, durante o TPP, a profilaxia para a infecção neonatal pelo estreptococo do Grupo B na ausência de cultura vaginal e retal negativas com menos de cinco semanas. Os mais



utilizados são a penicilina e ampicilina (Bittar, Zugaib, 2009).

3. A TECNOLOGIA

A fibronectina fetal é uma glicoproteína adesiva complexa da matriz extracelular que ocupa o espaço entre trofoblasto e decídua materna, funcionando como material responsável pela adesão entre as membranas fetais e os tecidos uterinos (El-Messidi, Cameron, 2010; Renzo et al., 2011). Tal proteína pode ser detectada nas secreções cervico-vaginais das mulheres durante as primeiras 22 semanas de gravidez. Ainda, não se sabe o real significado da sua presença na vagina durante as primeiras 22 semanas de gravidez (El-Messidi, Cameron, 2010; Renzo et al., 2011), mas pode ser apenas um reflexo do crescimento normal de trofoblastos e da placenta. A detecção de fibronectina fetal nas secreções cervico-vaginais entre a 22ª e a 34ª semana de gestação completa está associada ao parto pré-termo nas mulheres grávidas sintomáticas e assintomáticas, pois, se relaciona com modificações bioquímicas, as quais levarão a alterações cervicais e contrações uterinas (Morrison, 1993, Goldenberg, 1996). Para a detecção da fibronectina fetal, podem ser utilizados dois tipos de teste: o qualitativo e o quantitativo. No Brasil, está disponível o teste rápido (qualitativo), em que o resultado é obtido em dez minutos.

Tipo: Teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal

Princípio Ativo: α - fibronectina fetal

Nome comercial: QuikCheck fFN®

Fabricante: Kolplast Comércio e Indústria Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: Sim

Indicação proposta pelo demandante: Diagnóstico do verdadeiro trabalho de parto prematuro

Posologia e Forma de Administração: A gestante deve ser colocada em posição ginecológica e introduz-se um espelho estéril na vagina para a coleta do conteúdo da porção posterior do colo, por meio de swab de Dacron, por aproximadamente dez segundos. Em seguida, o swab com o material coletado é introduzido em frasco com solução tampão e vigorosamente agitado por dez segundos. Descarta-se o swab e insere-se a fita de leitura na solução tampão. A partir de então, aguarda-se dez minutos para a realização da leitura. O Quikcheck é composto por



três itens: swab ginecológico estéril para coleta, tubo de ensaio com 1 ml de solução tampão e 1 fita reagente.

Patente: 24/03/2018

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*
kit com 1 ou 25 unidades	R\$ 95,00

*Preço apresentado pelo demandante.

Contraindicações: O teste não deve ser efetuado nas mulheres, nas quais há suspeitas de descolamento de placenta, ou em casos em que este seja conhecido, em mulheres com placenta prévia ou com hemorragia vaginal moderada ou forte e em casos de ruptura de membranas ovulares.

Precauções: A amostra deve ser obtida antes do exame digital ou da manipulação do colo uterino, considerando que tais manipulações podem resultar em exames falsos positivos; Também preconiza-se que a amostra não deva ser colhida quando a mulher tenha relação sexual nas últimas 24 horas; Não se deve contaminar o swab com lubrificantes, cremes vaginais ou medicamentos.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Kolplast Comércio e Indústria Ltda.

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Kolplast Comércio e Indústria Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal, para “provável” diagnóstico de parto prematuro, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).



População	Gestantes em trabalho de parto prematuro, sintomáticas, entre a vigésima quarta e a trigésima quarta semanas de gestação.
Intervenção (tecnologia)	Teste para detecção de fibronectina fetal.
Comparação	Avaliação da medida do colo do útero por meio de Ultrassonografia Transvaginal.
Desfechos (Outcomes)	Número de internações evitadas para cada teste realizado.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente de teste de acurácia...

Pergunta: O uso do teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal é eficaz (válido), seguro e custo-efetivo em gestantes sintomáticas para identificação do verdadeiro trabalho de parto prematuro, quando comparado à medida do colo uterino realizada por meio de ultrassonografia transvaginal?

Evidência Clínica

Foram incluídos 13 estudos pela busca do demandante, sendo oito estudos observacionais (Riboni F 2011; Diaz J 2009; Tanir HM 2008; Incerti M 2007; Oliveira TA 2000; Oliveira RV 2012; Brik 2010; Gramellini 2007) e cinco revisões sistemáticas [Sotiriadis A 2010, Honest H 2009; Honest H 2003; Honest H 2002; Leitich 2003]]. Assim, dentre os estudos apresentados pelo demandante, foram analisados todos os estudos, tanto os primários quanto as revisões sistemáticas (com e sem metanálise).

O que foi sistematicamente observado pela análise minuciosa dos oito estudos primários, avaliando a as propriedades da fibronectina fetal é que todos eles são oriundos de pesquisas observacionais com muitas falhas metodológicas, tais como, ausência de um teste (ou combinação de testes) de referência (padrão-ouro) para comparabilidade, viés de seleção, viés de mensuração e análise, não observância e clareza quanto ao espectro da doença, presença de comparação indireta (indirectividade) com conseqüente comprometimento de inferência causal, cálculo de valor preditivo positivo não baseado em prevalência populacional de parto prematuro, ausência de cegamento, grande variabilidade de origem da população (comunidade, hospital, países desenvolvidos x em desenvolvimento), etc. Além das referidas inadequações metodológicas os resultados obtidos são extremamente variados com valores de sensibilidade indo de 22% a 62,5%, especificidade de 63% a 78,8%, valor preditivo positivo de 7% a 55%, valor preditivo negativo de 73% a 97%. Alguns estudos só mostram resultados de razão de



probabilidades (positiva e negativa), omitindo outros importantes parâmetros de propriedades de testes diagnósticos.

Quanto à análise das revisões sistemáticas, pode-se concluir que em todas (sem exceção) houve relato de grande heterogeneidade entre os estudos selecionados, bem como, baixa qualidade de estudos individuais, confirmada pelo escore QUADAS (não modificado), utilizado pelos autores, que ficou entre 3 e 4. Em todas as Revisões incluídas, os autores não apresentaram conclusões robustas, provavelmente às deficiências metodológicas dos estudos incluídos e da presença constante das comparações indiretas de testes diagnósticos.

Como complemento ao presente relatório, aplicamos um instrumento de avaliação de rigor metodológico de revisões sistemáticas, o AMSTAR, nas cinco revisões aqui apresentadas. O escore obtido foi 5 em 11, ou seja, baixa qualidade.

Resultados: Tanto nos estudos primários quanto nas revisões sistemáticas apresentadas pelo levantamento do demandante, há uma conclusão comum: a combinação da fibronectina com a medida do colo uterino através de ultrassonografia transvaginal fornece melhor previsão de parto prematuro do que qualquer um dos dois métodos isoladamente e que a fibronectina é mais válida em gestações com até 34 semanas.

Observação: Como complemento ao estudo do demandante, realizamos com base na estrutura de PICO apresentada acima, uma busca na literatura com o objetivo de encontrar estudos de acurácia comparando o teste da fibronectina fetal e a medida do colo uterino por meio da ultrassonografia transvaginal na detecção de provável trabalho de parto prematuro em mulheres sintomáticas. Como estratégia de busca foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chaves: “fetal fibronectin” AND “measure cervical” AND “preterm labor” AND “preterm delivery” AND “symptomatic pregnant”. As bases pesquisadas foram LILACS, PUBMED, Cochrane, Embase e SCOPUS. Foram considerados estudos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol, não limitando o ano da publicação.

No estudo recente de Baaren et al. (2013), realizado na Holanda e cujo objetivo foi avaliar a relação custo-efetividade entre a medida do colo do útero e o teste da fibronectina fetal em mulheres com trabalho de parto prematuro entre 24 e 34 semanas de gestação, demonstrou-se que o uso adicional do teste da fibronectina fetal no caso de um colo uterino entre 10 e 30 mm promove redução de custos em comparação com uma estratégia de tratamento que utiliza apenas a medida do colo do útero. Ademais, a implementação desta estratégia pode levar a uma



economia anual de custos entre € 2.800.000 a € 14,4 milhões em um país com cerca de 180.000 partos por ano.

Estudo prospectivo conduzido no Chile (Treuer et al., 2008), no qual foram avaliadas 86 mulheres com sintomas de trabalho de parto prematuro e idade gestacional entre 22 e 34 semanas, um colo encurtado e teste de fibronectina negativo foram associados com menor risco de parto prematuro. No entanto, o teste positivo para fibronectina foi melhor preditor de parto prematuro dentro de sete dias, tendo valor preditivo negativo elevado (96%).

Outro estudo prospectivo (Schmitz et al., 2006) realizado com 359 mulheres internadas para parto pré-termo entre 18 e 34 semanas de gestação, concluiu-se que o uso seletivo de detecção da fibronectina fetal após medida do colo é mais específico (81%) do que o comprimento do colo do útero. Já estudo, realizado com 195 mulheres com idade gestacional entre 24 e 36 semanas, cujo objetivo foi determinar se a combinação de ambos os testes, fornece uma previsão melhor do que os testes individuais, pois verificou-se, em primeiro lugar, que comprimento curto de colo é melhor em identificar um grupo de alto risco para o parto prematuro do que um teste de fibronectina fetal positivo; em segundo lugar, que a incidência de teste de fibronectina fetal positiva é inversamente proporcional ao teste de comprimento do colo do útero, e em terceiro lugar, que a probabilidade de ocorrência do parto no prazo de 7 dias previsto pelo comprimento do colo do útero não é aumentada pela adição de teste de fibronectina fetal (Tsoi et al., 2006). Tais resultados são semelhantes ao estudo de Hincz et. al (2002), os quais demonstram que uso combinado da ultrassonografia cervical e do teste de fibronectina fetal se traduz em ferramenta útil de diagnóstico para a predição do parto prematuro, tendo maior sensibilidade e valor preditivo negativo do que qualquer um desses métodos isoladamente.

Há também dois estudos, no qual mulheres assintomáticas são submetidas ao teste de fibronectina fetal e da medida do colo uterino. Goldenberg et al. (1998) examinaram 2915 mulheres com 24 a 26 semanas de gestação e Heath et al. (2000), 5146 mulheres com 22 a 24 semanas de gestação. O teste positivo da fibronectina fetal foi relatado em 6,6% (Goldenberg et al.,1998) e 3,5% (Heath et al.,2000) das mulheres, respectivamente, e o comprimento do colo do útero foi de 25 mm ou menos em 9,1% (Goldenberg et al.,1998) e 8,4% (Heath et al.,2000). Heath et al. relataram que o teste positivo da fibronectina fetal aumentou exponencialmente com a diminuição do comprimento do colo do útero, de 3% a 19% e 57% para os respectivos comprimentos cervicais de 31-40 mm, 11-15 mm e 0-5 mm (Heath et al.,2000) . Da



mesma forma, Goldenberg et al. relataram que a positividade de fibronectina fetal era de 6% com o comprimento do colo do útero superior a 25 mm e de 16% para comprimento de colo igual ou inferior a 25 mm (Goldenberg et al.,1998). Nesse contexto, em ambos os estudos, a medida do colo uterino e teste da fibronectina fetal fornecem contribuições independentes e significativas para a predição do parto prematuro com Odds Ratio semelhantes (12,5 vs 12,2 - Heath et al.,2000 , e 8,7 vs 9,8 em mulheres nulíparas e 10,0 vs 4,6 para as mulheres múltiparas - Goldenberg et al.,1998).

No Brasil foi publicado estudo comparativo entre ambas as tecnologias, conduzido na Universidade Federal de São Paulo (Oliveira, Carvalho, Souza, 2000) e envolvendo 107 gestantes na 24a, 28a e 32a semana de gestação. Em tal estudo, evidenciou-se que o melhor ponto de corte do comprimento do colo uterino apontado pela curva ROC para elevar ao máximo a sensibilidade e especificidade foi de 30 mm para 24 e 28 semanas de gestação e de 25 mm para 32 semanas. O teste positivo da fibronectina fetal teve um risco relativo (RR) importante apenas na 28a semana (RR: 1,77; IC95%: 1,10-2,84) para a ocorrência do parto antes de 37 semanas. O colo curto mostrou um RR significativo para ocorrência do parto antes de 37 semanas, na 24a, 28a e 32a semana. O RR foi mais elevado quando o colo curto esteve presente na 24ª semana para ocorrência do parto antes de 34 semanas (RR: 4,42; IC 95%: 1,25-15,56). Desse modo, os autores concluem que em mulheres com antecedentes de parto prematuro, a medida do comprimento do colo uterino por meio da ultrassonografia transvaginal é melhor que o teste da fibronectina fetal para avaliar o risco de parto prematuro.

Limitações:

Estudos primários:

- ✓ Ausência de um teste (ou combinação de testes) de referência (padrão-ouro) para comparabilidade,
- ✓ Viés de seleção,
- ✓ Viés de mensuração e análise,
- ✓ Não observância e clareza quanto ao espectro da doença,
- ✓ Presença de comparação indireta (indirectividade) com conseqüente comprometimento de inferência causal, Cálculo de valor preditivo positivo não baseado em prevalência populacional de parto prematuro,
- ✓ Ausência de cegamento, Grande variabilidade de origem da população selecionada (comunidade, hospital, países desenvolvidos x em desenvolvimento), etc.



- ✓ Resultados obtidos são extremamente variados com valores de sensibilidade indo de 22% a 62,5%, especificidade de 63% a 78,8%, valor preditivo positivo de 7% a 55%, valor preditivo negativo de 73% a 97%. Alguns estudos só mostram resultados de razão de probabilidades (positiva e negativa), omitindo outros importantes parâmetros de propriedades de testes diagnósticos.

Revisões sistemáticas:

- ✓ Relato de grande heterogeneidade entre os estudos selecionados,
- ✓ Baixa qualidade de estudos individuais, confirmada pelo escore QUADAS (não modificado), utilizado pelos autores, que ficou entre 3 e 4.
- ✓ Ausência de conclusões robustas, provavelmente às deficiências metodológicas dos estudos incluídos e da presença constante das comparações indiretas de testes diagnósticos. Como complemento ao presente relatório, aplicamos um instrumento de avaliação de rigor metodológico de revisões sistemáticas, o AMSTAR, nas cinco revisões aqui apresentadas. O escore obtido foi 5 em 11, ou seja, baixa qualidade.

Há erros de redação, afirmações conflitantes e apresentação de resultados discrepantes tanto no texto referente aos estudos observacionais quanto à Revisão Sistemática.

5. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade comparando a fibronectina fetal com a medida do colo uterino através de ultrassonografia transvaginal, baseando-se em uma população de gestantes sintomáticas entre a 24ª e a 34ª semanas de gestação. Foi empregado um modelo baseado em árvore de decisão simples, sob a perspectiva do Ministério da Saúde do Brasil e adotando-se como desfecho econômico único, o número de internações evitadas em razão de cada teste realizado. Como desfecho clínico a acurácia diagnóstica dos testes avaliados através das razões de probabilidade positiva e negativa. Foram feitos cálculos levando-se em consideração 10.000 gestantes com prevalência estimada de prematuridade de aproximadamente 24%.

Nessas condições as propriedades dos dois testes (sensibilidade e especificidade) foram muito semelhantes (vide tabelas 9 e 10 – no texto original). Nesse contexto a razão de custo-



efetividade incremental foi de R\$ 3.088,02 usando o teste da fibronectina fetal para evitar uma internação decorrente de provável prematuridade em relação à medida do colo uterino por US transvaginal.

Limitações do estudo:

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	O tipo de estudo está bem indicado, mas pela semelhança na efetividade demonstrada entre os dois testes, poderia ter sido realizada uma análise de custo-minimização.
2. Tecnologia/intervenção	Teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal	O demandante cita que o teste é qualitativo (resposta dicotômica), no entanto, relata que o ponto de corte considerado foi de 50 ng/ml.
3. Comparador	Medida do colo do útero por meio de Ultrassonografia Transvaginal	Não há um padrão de referência para tal medida, sendo a maioria variando de 15mm a 30mm. Muitos estudos relatam uma relação inversamente proporcional entre positividade da fibronectina fetal e a medida do colo uterino. Assim medidas menores estariam associadas a maior sensibilidade da fibronectina.
4. População-alvo	Gestantes em trabalho de parto prematuro, sintomáticas.	Seria desejável simular situações onde haveria histórico de prematuridade anterior, gemelaridade, nível sócioeconômico, nível educacional, idade da gestante. Baseado em dados de literatura poderiam ser realizadas análises de subgrupos.
5. Desfecho	Econômico: Número de internações evitadas para cada teste realizado. Clínico: acurácia dos testes em diagnosticar provável	Quanto ao desfecho econômico, poderiam ter sido escolhidos também outro tão relevante como por exemplo, o custo com um resultado falso positivo. Quanto ao



	trabalho de parto prematuro.	desfecho clínico, os autores não definem claramente em que se basearam para considerar os testes acurados.
6. Horizonte temporal adequado	Período entre a realização dos testes e o fim da gestação.	Há contradição: em um trecho o demandante relata que o horizonte temporal seria a duração da gestação (que no caso de prematuridade é mais curto e bastante variável) e em outra parte do texto refere que o horizonte foi entre a realização do teste e o fim da gestação (também muito variável....)
7. Duração de cada ciclo	Não fica claro	Por ser condição aguda, basta apenas a apresentação de um ciclo com duração máxima de nove meses (gestação)
8. Taxa de desconto	Não foi utilizada	OK
9. Perspectiva	Ministério da Saúde do Brasil	Apesar de escolherem a perspectiva do Ministério da Saúde, o proponente apresenta um custo fixo de R\$ 95,00 por teste de fibronectina, sem discriminar ou simular outros possíveis valores para incorporação nessa perspectiva.
10. Modelo	Árvore de decisão	Ok
11. Tipos de custos	Diretos: consultas médicas, exames e hospitalizações	Pouco detalhados.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Estimativa de 10.000 gestantes com perspectiva de parto prematuro de 24%, baseado em literatura internacional.	Poderia-se ter trabalhado com números reais de gestações e partos prematuros na rede pública de saúde do Brasil com base em séries temporais.
13. Busca por evidência	Não houve estudos de custo-efetividade	Há alguns estudos recentemente publicados de ACE sobre o tema, apesar de contextos diferentes (internacionais)



14. Origem dos dados econômicos	SIGTAP, SIH e o próprio demandante.	Ok.
15. Origem dos dados de efetividade	Literatura internacional (Honest H. et al e Sotiaridis et al)	Há muitas outras fontes (inclusive nacionais) que poderiam ter sido usadas
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 3.088,02 usando o teste da fibronectina fetal para evitar uma internação decorrente de provável prematuridade em relação à medida do colo uterino por US transvaginal.	Os autores interpretam equivocadamente esse resultado. Dão a entender que isso é favorável ao teste da fibronectina fetal, quando na verdade um teste negativo é que poderia sugerir a não internação.
17. Análise de sensibilidade	Os autores não deixam claro qual método empregaram, mas aparentemente foi o probabilístico univariado.	Dentre os parâmetros selecionados para a análise de sensibilidade, faltou o mais importante para a perspectiva proposta: a variação possível de custo por teste da fibronectina fetal.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Deficiente	Aponta apenas robustez para razão de probabilidade (<i>likelihood</i>) negativa (LR -) dos testes. Não há representação gráfica dos resultados.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Utilizando uma projeção para um período de cinco anos consecutivos e a partir de dados do ano de 2010, quando foram registrados 204.299 partos prematuros no Brasil, presumidamente provenientes de gestantes sintomáticas em verdadeiro trabalho de parto prematuro, o proponente calculou o custo para realização do teste da fibronectina fetal e da medida de colo uterino por US transvaginal, acrescido do custo de consulta obstétrica que gerou a solicitação dos testes.

Os custos de internações motivadas por partos prematuros também foram calculados com base em banco de dados utilizando-se da Classificação Internacional de Doenças (CID) referente à nosologia em questão.

Os resultados finais, segundo os autores favorecem a realização da fibronectina fetal em



todas as gestantes sintomáticas para trabalho de parto prematuro ao “evitar” gastos de R\$94.146.928,72 com internações, no entanto, não fica claro como chegam a esse valor. Os autores ainda apresentam uma regressão linear simples (considerando os anos de 2008 a 2010) na análise, na tentativa de mostrar que o modelo escolhido para avaliação do impacto orçamentário se adequa bem ao apresentado.

Limitações do estudo: Na nossa visão não foi realizada uma análise de impacto orçamentário de fato, que considerasse o verdadeiro impacto (em percentuais) no orçamento do Sistema Único de Saúde destinado à assistência materno-infantil, como por exemplo, o impacto orçamentário da incorporação do uso do teste da fibronectina no âmbito da “Rede Cegonha”. Outro aspecto importante foi a não consideração da curva de aprendizado, o que interfere diretamente na velocidade de incorporação da nova tecnologia ao longo do horizonte temporal.

Algumas limitações que podem ser apontadas: A população-alvo não está clara (o demandante apresenta dois números [204.299 partos prematuros e 842.470 trabalhos de parto prematuro] e não há nenhuma explicação clara de como se chegou ao segundo deles); Clara proposição e utilização de marketshare na análise; Não utilização de recomendações validadas para realização de Análise de Impacto Orçamentário como a do Ministério da Saúde e da ISPOR; Erros e pouca clareza nos cálculos apresentados (todos marcados em amarelo com descrição em caixas de diálogo no texto original em PDF).

7. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

NICE do Reino Unido: não recomendado, sobretudo, como teste isolado, em gestações gemelares e múltiplas.

CADTH do Canadá: sem relatos.

MSAC da Austrália: não recomendado.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre a validade, eficácia e segurança da fibronectina fetal na predição de provável trabalho de parto prematuro, pela apresentação do proponente foi baseada em estudos observacionais de baixa qualidade pelo pouco rigor metodológico, além de revisão sistemática que inclui estudos apresentando grande heterogeneidade com nível de



evidência baixa (GRADE [resultados inconsistentes, presença de indirectividade, imprecisão, ausência de cegamento, provável viés de seleção]) e grau de recomendação fraca a favor da tecnologia (GRADE – as vantagens provavelmente superam as desvantagens).

A avaliação econômica apresentada (análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário) apresenta limitações e incompletude em seus principais aspectos, não permitindo conclusões razoáveis e seguras.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos mais recentes (Baaren et al. 2013; Deshpande et al. 2013) sugerem que a fibronectina fetal em combinação com a medida do colo uterino através de ultrassonografia transvaginal pode prever trabalho de parto prematuro com maior segurança e confiabilidade do que o uso do teste isolado da fibronectina fetal.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Devido a fragilidade dos dados apresentados acerca das evidências de validade (acurácia), eficácia e segurança atualmente disponível sobre o tema, os membros da CONITEC, presentes na 23ª reunião do plenário realizada nos dias 12/03/2014 e 13/03/2014, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do Teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal (QuikCheck fFN®).

10. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública resultou num total de 05 contribuições, sendo uma contribuição da empresa fabricante da tecnologia que ressaltou a importância da incorporação do teste, mas admitiu que as evidências apresentadas possuíam limitações. Uma outra, da Febrasgo, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, que solicitou uma oportunidade de avaliar a incorporação do exame de detecção da fibronectina fetal em conjunto, afirmando que o teste possui algumas vantagens em relação ao ultrassom transvaginal. E outras três: um profissional ligado à instituição de ensino (HC-FMUSP) e dois hospitais maternidade ligados à Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP), que já utilizam o teste rotineiramente e são a favor da incorporação. Entretanto, a projeção de impacto orçamentário equivocada e o fato de não serem apresentadas novas evidências que



demonstrassem níveis de sensibilidade e especificidade mais elevados, não possibilitam a reconsideração da decisão preliminar.

11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/02/2015 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do teste qualitativo para detecção de fibronectina fetal para diagnóstico trabalho de parto prematuro.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 105/2015.

12. DECISÃO

PORTARIA Nº 15, DE 9 DE ABRIL DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o teste qualitativo para a detecção de fibronectina fetal para diagnóstico do trabalho de parto prematuro no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o teste qualitativo para a detecção de fibronectina fetal para diagnóstico do trabalho de parto prematuro no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

Publicado no DOU nº 68, página 34, no dia 10 de abril de 2015.



13. REFERÊNCIAS

Baaren GJ et al. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 209 (5) : 436.e1-436.e8.

Bittar, RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2009; 31(8), 415-422.

Brik M, Hernández AIM et al. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstetrica Gynecologica* 2010; 89: 268–274.

Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, Mol B, Norman JE, Robson S, Thornton S, Shennan A. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(2):330-6.

Deshpande SN, van Asselt ADI, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technology Assessment* 2013; 17(40): 1 -160. National Institute for Health Research. DOI 10.3310/hta17400

Díaz J, Chedraui P, Hidalgo L, Medina M. The clinical utility of fetal fibronectin in the prediction of pre-term birth in a low socioeconomic setting hospital in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(2):89-93.

El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(6):561–569.

Franco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 28 (3):233.e1-233.e6.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual para Gestação de Alto Risco; 2011.

Fuchs E, Tsoi W, Henrich JW, Dudenhausen KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 42–45.

Gramellini D, Fieni S, Kaihura C, Modena AB. Cervical length as a predictor of preterm delivery: gestational age-related percentiles vs fixed cut-offs. *Acta Biomed* 2007; 78: 220-224.

Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-8.

Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-37.



Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The Preterm Prediction Study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88: 233–238.

Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(4):814-8.

Heath V, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG* 2000; 107: 1276–1281.

Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Jan; 81 (1) :58-63.

Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A. Accuracy of cervical transvaginalsonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:305–322

Honest H. et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess* 2009; 13(43):1-627.

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002 ;325(7359):301.

Hutzel CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):620.e1-8.

Incertum M, Ghidini A, Korker V, et al. Performance of cervicovaginal fetal Wbronectin in a community hospital setting. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275:347–351.

Leitch H, Kaiderb A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110 (Suppl 20): S66–70. Lucovnik M, Chambliss LR, Garfield RE. Costs of unnecessary admissions and treatments for “threatened preterm labor”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 209 (3): 217.e1–217.e3

Macdonald WA, Bender M, Saxton A. Use of Fetal Fibronectin in the Management of Preterm Labour in Nunavut. *Alaska Med* 2007;49(2 Suppl):215-7.

Morrison JC, Allbert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-42.

NIH. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995;273(5):413-8.



Oliveira TA, Carvalho CMP, de Souza E. Avaliação do Risco de Parto Prematuro: Teste da Fibronectina Fetal e Medida do Colo Uterino. RBGO 2000; 22 (10): 633-639.

Oliveira RVB, Martins MG, Rios LTM. Predictive model for spontaneous preterm labor among pregnant women with contractions and intact amniotic membranes Arch Gynecol Obstet 2012; 286:893–900.

Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov A, Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson SC, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24(5):659–667

Renzo GC, Saleh E Al, Mattei A, Koutras I, Clericia G. Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006; 113(Suppl 3):72–77.

Riboni F, Dell'Avanzo AVM et al. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. Arch Gynecol Obstet 2011; 284:1325–1329.

Schmitz T, de Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194 (1): 138-143.

Sotiriadis S, Papatheodorou A, Kavvadias G, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:54–64.

Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. Lancet. 1999; 353:1653–1657.

Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervicovaginal fetal fibronectin (FFN) for prediction of preterm delivery in symptomatic cases: a prospective study. ClinExpObstet Gynecol 2008;35(1):61-4.

Treuer P, Carlos Quiroz G, Víctor Cabrera D, Jorge Soto L, Carmen, Araneda C. Longitud Cervical y Fibronectina en el Síntoma de Parto Prematuro. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología 2008; 73(1), 31-34.

Tsoi E, S. Akmal, L. Geerts, B. Jeffery, K. H. Nicolaides. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2006; 27 (4): 368–372.

Tsoi E, IB Fuchs, S Rane, L Geerts, KH Nicolaides. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. Ultrasound Obstet



Gynecol 2005; 25: 353–356.

Tsourapas A et al. An economic evaluation of alternative testintervention strategies to prevent spontaneous pre-term birth in singleton pregnancies. *ActaObstetGynecol Scand* 2009;88(12):1319-30.

Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:94–109.

World Health Organization(OMS). MARCH OF DIMES, PMNCH, SAVE THE CHILDREN, WHO. *Born TooSoon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson,MV Kinney, JE Lawn. Geneva, 2012.